



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

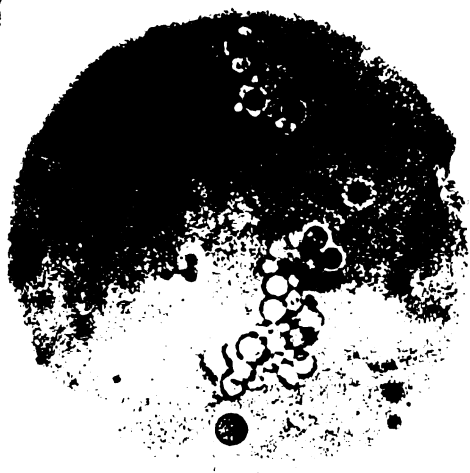
Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



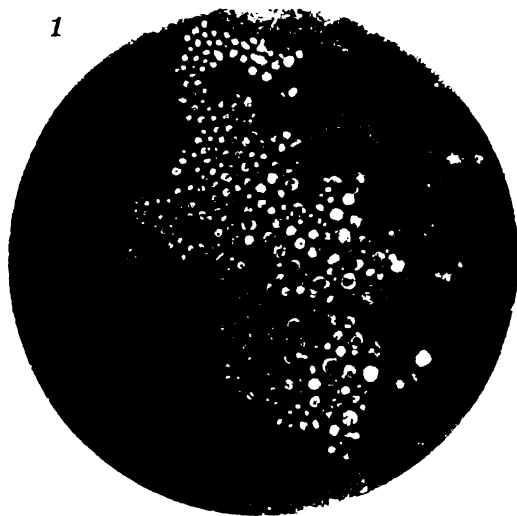
1



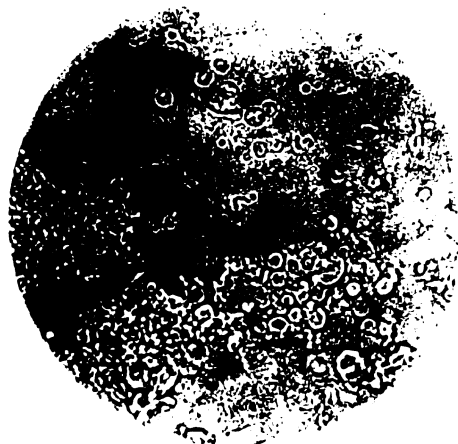
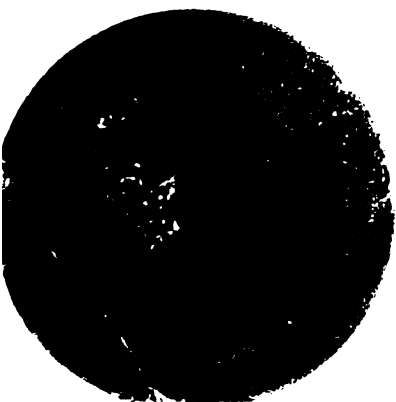
2



3



4



6

*Zentralblatt für Bakteriologie,
Parasitenkunde und ...*



3 2044 106 401 896

43. C 376

v. 42

Harvard University



**FARLOW
REFERENCE LIBRARY
OF
CRYPTOGAMIC BOTANY**

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.

Erste Abteilung. XLII. Band.

Originale.

CENTRALBLATT für **Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.**

In Verbindung mit

Geh. Med.-Rat Professor Dr. Loeffler
in Greifswald,

Professor Dr. R. Pfeiffer
in Königsberg

und

Staatsrat Professor Dr. M. Braun
in Königsberg

herausgegeben von

Prof. Dr. Oscar Uhlworm in Berlin.

Erste Abteilung. XLII. Band.

Medizinisch-hygienische Bakteriologie und tierische Parasitenkunde.

Originale.

Mit 8 Tafeln und 149 Abbildungen im Texte.

J e n a ,
Verlag von Gustav Fischer.
1906.

DEPOSITED FROM:
HARVARD UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH
LIBRARY

Nachdruck verboten.

Studien über die Morphologie des *Vibrio cholerae asiaticae*.

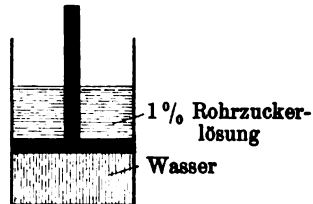
[Aus dem hygienischen Institut der Universität Graz.]

Von Privatdozent Dr. Hans Hammerl.

Mit 1 Tafel und 1 Figur.

(Schluß.)

Für das Zustandekommen der beschriebenen eigenartigen Wachstumsformen sind nach meiner Anschauung die Gesetze der Osmose, die auf ein Protoplasma und eine Membran von besonderer Zusammensetzung und Beschaffenheit einwirken, bestimmend. Unter der Annahme einer großen Dehnbarkeit der Membran und einer erschwerten Durchgängigkeit für gelöste Stoffe läßt sich bei jenen Kulturen, welche in Lösungen mit geringem Salzgehalte die Kugelbildung zeigen, dieses Phänomen mit Zuhilfenahme der osmotischen Gesetze unschwer erklären. Nach der Theorie von van t'Hoff verhalten sich in einer Lösung die Stoffe wie ein Gas, d. h. die kleinsten Teilchen des gelösten Stoffes haben das Bestreben, einen möglichst großen Raum einzunehmen. Bei diesem Bestreben üben sie einen Druck auf die Wandungen aus, welchen Druck man als osmotischen Druck bezeichnet. Befindet sich nun eine Bakterienzelle in einer Flüssigkeit, deren Salzgehalt niedriger ist als der des Protoplasmas und besitzt die Membran neben einer großen Dehnbarkeit eine verhältnismäßig geringe Durchlässigkeit für gelöste Stoffe, so muß es zum Uebertritte von Wasser in die Bakterienzelle kommen. Die Verhältnisse sind dann ganz ähnlich denen in einem Cylinder, in welchem eine Rohrzuckerlösung durch einen nur für Wasser durchlässigen, verschiebbaren Stempel von einer Schicht-Aqua dest. getrennt ist¹⁾.



Die Zuckerteilchen werden bei dem Bestreben, einen möglichst großen Raum einzunehmen, einen Druck auf den Stempel ausüben, derselbe wird in der Richtung nach oben nachgeben und auf diese Weise eine Raumvergrößerung unterhalb des Stempels und damit einen Uebertritt von Wasser in die Zuckerlösung verursachen. Bei den Bakterien nun ist der Stempel durch die dehnbare, für gelöste Stoffe schwer durchlässige Membran ersetzt, und je nach dem Unterschiede in dem Salzgehalte des Bakterienprotoplasmas und der Flüssigkeit außerhalb derselben, nach der Druckdifferenz also innerhalb und außerhalb der Membran, wird die Menge des in die Zelle übertretenden Lösungsmittels verschieden sein. Die Folge dieses Eindringens von Flüssigkeit in die Zelle wird aber eine bald mehr bald weniger weitgehende Volumzunahme der Bakterienzelle sein.

Nicht auf dieselbe Weise kann erklärt werden das Zustandekommen der Kugelform in Nährböden mit hohen Prozentgehalt an gelösten Stoffen;

1) Siehe p. 29 des Lehrbuches von H. J. Hamburger: Osmotische Druck- und Ionenlehre in den medicin. Wissenschaften. Wiesbaden (J. F. Bergmann) 1902.

man könnte allerdings die von Gotschlich angenommene Turgorsteigerung als Erklärungsgrund heranziehen, die eintreten soll, wenn die Bakterienzelle aus einem salzarmen in ein salzreiches Medium gebracht wird. Aber erstens finden sich die runden oder vielgestaltigen Gebilde bereits in jungen Kulturen, die neu entstehende Bakterienzelle zeigt bereits die von der Norm abweichende Gestalt, und dann ist mit dem Ausdruck Turgorsteigerung nicht viel gewonnen. Man denkt dabei an eine Zunahme des Druckes innerhalb der Zelle, als deren Folge die Ausdehnung zustande kommt, ohne aber damit über die Ursache, welche dazu geführt hat, etwas auszusagen. Soviel steht jedenfalls fest, daß die Membran nicht denselben Grad von Undurchlässigkeit für gelöste Stoffe besitzen kann, wie etwa für die Entstehung der runden Form in verdünnten Lösungen angenommen worden ist. Wäre dies der Fall, so müßte infolge des hohen Salzgehaltes der umgebenden Flüssigkeit Wasser aus der Bakterienzelle austreten und dieselbe daher zu schrumpfen beginnen. Nimmt man aber an, daß die Membran bei gleich großer Ausdehnbarkeit durch den hohen Salzgehalt durchlässiger wird für gelöste Stoffe als sie es unter normalen Verhältnissen ist, so muß zur Ausgleichung des verschiedenen hohen osmotischen Druckes es zu einem Uebertritte von gelösten Stoffen in die Zelle kommen, welche sich dabei soweit ausdehnt, als es die besondere Beschaffenheit der Membran gestattet. Die abnorme Gestalt bei den einzelnen Stämmen des *Vibrio cholerae asiaticae* würde also darauf zurückzuführen sein, daß in dem einen Falle eine spezifische Beeinflussung der Membran im Sinne einer größeren Durchlässigkeit für gelöste Stoffe, im anderen einer geringeren Durchlässigkeit für dieselben stattfindet. Unter diesen Voraussetzungen könnte man sich dieselben osmotischen Gesetze für das Zustandekommen der so sehr auffallenden Deformierungen wirksam denken. Daß die Membran bei den Spirillen sehr dehnbar ist, dafür sprechen mehrfache Beobachtungen. Nicht selten sieht man namentlich bei größeren Spirillen bei der Untersuchung im hängenden Tropfen einzelne derselben in Gestalt eines fast vollkommen gestreckten Fadens am Rande liegen. Plötzlich nimmt dieses scheinbare Stäbchen ausgesprochene Spirillengestalt mit steilen Windungen an und entfernt sich rasch aus dem Gesichtskreis. Eine Aenderung in den intracellulären Druckverhältnissen ist offenbar der Anlaß zu diesem Verhalten. Daß die Membran nicht über die ganze Fläche, nicht in ihrer ganzen Ausdehnung genau dieselbe Beschaffenheit besitzt, dieselbe Dicke, dieselbe Dehnbarkeit, namentlich wenn durch Einwirkung eines auf sie spezifisch einwirkenden Salzes eine Aenderung in der Durchlässigkeit zustande gekommen ist, hat an sich nichts Auffallendes. Eine solche ungleiche Beschaffenheit würde aber das Auftreten der langen Spindeln, der elliptischen Form mit Fortsätzen und dergl. unschwer erklären. Dort, wo der Widerstand gegen den intracellulären Druck am geringsten ist, wird die Membran am meisten ausgebuchet, bei annähernd gleicher Dehnbarkeit entstehen runde, bei ungleicher unregelmäßige Wuchsformen. Wahrscheinlich ist die von A. Meyer bei seinem *Bacillus cylindricus* beobachtete Veränderung der Gestalt ebenfalls nur auf eine Alteration der Struktur der Membran zurückzuführen, welche Veränderung der Beschaffenheit in diesem Falle durch den Einfluß der Wärme verursacht wird. Auffallend ist nur, daß bei einer und derselben Bakterienart, bei meinen Untersuchungen also beim *Vibrio cholerae asiaticae*, Kulturen verschiedener Herkunft sich so sehr verschieden verhalten, das einzelne Stämme in ausgesprochener

Weise in gewissen Lösungen die eigentümliche Wuchsform entstehen lassen, während andere unter denselben Verhältnissen keine wesentlichen Abweichungen von der Spirillengestalt zeigen. Es handelt sich hier wahrscheinlich um geringe Differenzen, einmal in der Zusammensetzung, wahrscheinlich im Salzgehalte des Protoplasmas, andererseits in der Beschaffenheit der Membran, welche auf diese Weise zum Ausdruck kommen. Ob beim *Pestbacillus*, bei welchem man das Auftreten ähnlicher vielgestaltiger Formen auf Nährböden mit starkem Salzgehalt als diagnostisches Hilfsmittel empfohlen hat, die Verhältnisse nicht ähnlich liegen, muß nach meinen Erfahrungen beim *Choleravibrio* wohl doch in Erwägung gezogen werden. Ausgeschlossen ist es ja nicht, daß auch bei diesem Mikroorganismus Kulturen verschiedener Herkunft sich verschieden verhalten.

Wie kommt es aber, daß nach und nach die Kugeln und Bläschen aus den Kulturen größtenteils verschwinden und an ihrer Stelle wieder Spirillenformen auftreten? Maassen hat bei seinen Versuchen beobachten können, daß bei Fortzucht der Bakterien auf Nährböden mit verschiedenem Salzgehalte durch viele Generationen der Einfluß des Salzes allmählich abnimmt, so daß die Zahl der stark geblähten Formen nach und nach zurückgeht. Ich glaube, man kann diese Tatsache und die von mir gemachten Beobachtungen ungezwungen in der Weise erklären, daß die Membran, die ja ein lebender Teil der Zelle ist, allmählich ihr normales Durchlässigkeitsvermögen zurückgewinnt und daß damit von selbst die Rückkehr zu der dem *Choleravibrio* eigentümlichen Gestalt eingeleitet wird. Parallel mit dieser Aenderung im Durchlässigkeitsvermögen der Membran geht wahrscheinlich auch eine Anpassung des Protoplasmas der Bakterienzelle an die besonderen äußeren Lebensbedingungen, welche Anpassung einen der Norm sich immer mehr und mehr nähernden intracellulären Druck zur Folge hat. Bei jenen Wuchsformen, welche zerfallen und zum Schlusse einen körnigen Detritus bilden, ist es offenbar zu einer schweren Schädigung des Protoplasmas gekommen, welche den Tod der Zelle zur Folge hatte.

Wenn man bis jetzt daran festgehalten hat, daß unter physiologischen Verhältnissen einer Bakterienart eine ganz bestimmte Gestalt eigen ist, und daß jede irgendwie wesentliche Abweichung von der Wuchsform als Degenerationszeichen, als Symptom des Absterbens anzusehen ist, so kann nunmehr auf Grund der zahlreichen, durch viele Versuche sichergestellten Beobachtungen diese Anschauung nicht mehr aufrecht erhalten werden. In bestimmten Konzentrationen verursachen verschiedene Neutralsalze bei zahlreichen Bakterienarten weitgehende Abweichungen von der ihnen als Norm zugeschriebenen Gestalt, ohne daß man deshalb berechtigt wäre, von Degenerations- oder Involutionsformen zu sprechen. Vermehren sich doch diese Gebilde üppig und zeigen meist lebhafte Beweglichkeit, beides Lebensäußerungen, welche absterbenden Formen nicht zukommen! Man kann demnach sagen, daß auch unter physiologischen Verhältnissen die Gestalt eines Mikroorganismus nicht etwas absolut Feststehendes ist, sondern vielmehr als eine Art Gleichung angesehen werden kann, auf deren einen Seite die verschiedenen äußeren Lebensbedingungen, ferner die Zusammensetzung des Protoplasmas, die Beschaffenheit der Membran und dergl. zu setzen sind, während auf der anderen Seite der Gleichung die daraus resultierende Form zum Ausdruck kommt.

Literatur.

- Gamaleia, N., Elemente der allgemeinen Bakteriologie. Berlin (August Hirschwald) 1900.
 Matzuschita, T., Die Einwirkung des Kochsalzgehaltes des Nährbodens auf die Wuchsform der Mikroorganismen. (Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXXV. p. 495.)
 Fischer, A., Die Empfindlichkeit der Bakterienzelle und das bakterizide Serum. (Zeitschrift f. Hygiene. Bd. XXXV. p. 1.)
 — — Vorlesungen über Bakterien. Jena 1903.
 Maassen, A., Die teratologischen Wuchsformen (Involutionenformen) der Bakterien und ihre Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel. (Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXI. p. 385.)
 Almquist, E., Neue Entwicklungsformen des Choleraspirills und der Typhusbakterie. (Centralbl. f. Bakteriologie Bd. XXXVII. p. 18.)
 Meyer, A., Ueber Kugelbildung und Plasmoptyse der Bakterien. (Berichte d. deutschen botan. Gesellschaft. Bd. XXIII. Heft 8.)
 Gotschlich, E., Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. I. Band. Jena (Gustav Fischer) 1903.
 Hamburger, H. J., Osmotischer Druck und Ionenlehre. I. Band. Wiesbaden (J. E. Bergmann) 1902.

Erklärung der Photogramme.

Um die verschiedenen Formen möglichst unverändert zur Anschauung zu bringen, wurden für die Herstellung der Photogramme nur lebende Kulturen verwendet; die Aufnahmen zeigen das Verhalten der Cholerabakterien im hängenden Tropfen. Von Färbungen wurde gänzlich abgesehen, da auch bei schonendster Behandlung mit Farblösungen, namentlich aber bei der Anfertigung des Trockenpräparates es doch ausnahmslos zu Schrumpfungen und Deformierungen und damit zur Entstehung von Kunstprodukten kommt.

Die Photogramme sind mit einem Zeißschen Apparat bei 1000-facher Vergrößerung hergestellt worden. (Apochromat 2 mm, Apert. 1,3, Projektions-Okular 4, Tubuslänge 160 mm, Balglänge 50 cm.)

1) Kultur 27 in 8 Proz. Pepton, 4 Proz. NaCl; nach 48 Stunden:

Man sieht schön die Gruppe von ziemlich gleichgroßen Bläschen, welche sich zu einem Verband gleich einer Traube vereinigt haben. Die Mehrzahl ist fast völlig homogen, einzelne zeigen Körnung. Etwas unscharf ist am Rande der Traube eine spindelartige Form zu sehen.

2) Kultur 27 in 8 Proz. Pepton, 4 Proz. KCl; nach 24 Stunden:

Man sieht die ausgesprochene Körnung der Kugeln, die im Vergleich zum NaCl hier schon nach 24 Stunden aufgetreten ist.

3) Kultur Klein in $\frac{1}{4}$ Proz. Pepton-KNO₃; nach 24 Stunden:

Sehr schöne, kreisrunde, homogene Kugeln, stellenweise zu kleinen Verbänden vereinigt.

4) Kultur Klein in $\frac{1}{4}$ Proz. Pepton-KNO₃; nach 48 Stunden:

In demselben Gesichtsfeld ist eine Musterkarte von runden Formen verschiedenster Größe vereinigt. Es sind ganz kleine, fast punktförmige Kugeln nahe dem Rande zu sehen, weiter entfernt von demselben erscheinen immer größere, deren Durchmesser das 4–5-fache der kleinen beträgt. Fast alle sind vollkommen homogen.

5) Kultur 27c in $\frac{1}{4}$ Proz. Pepton-Na₂SO₄; nach 72 Stunden:

Dieses Photogramm zeigt sehr deutlich die länglich-elliptischen, fischähnlichen Formen, welche in ihrem Protoplasmaleib kleine, scharf konturierte Körner enthalten. Außer den länglichen Gebilden sieht man auch runde Kugeln.

6) Kultur 27 in 8 Proz. Pepton, 4 Proz. NaCl; nach 4 Tagen:

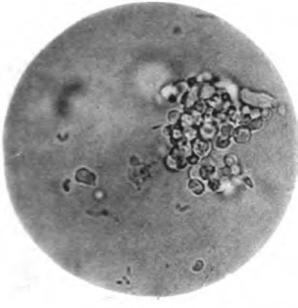
Zahlreiche Kugeln sind im Zerfall begriffen; die Membran ist stellenweise verdickt, die Konturen unregelmäßig, manchmal unterbrochen. Bei mehreren dieser Gebilde erhält man den Eindruck, daß dieselben leere Blasen vorstellen. Außer den runden Formen sieht man auch längliche, die wie Kipfel oder Halbmonde aussehen und schmale, fadenähnliche, die schwach gewellt sind.

7) Kultur 322 auf gew. Agar-Agar mit 1 Proz. LiCl-Zusatz; nach 24 Stunden:

Man sieht wenig runde aber zahlreiche langgestreckte, trypanosomenähnliche Formen, die schwach gewellt sind und deren Ende bei manchen in einen langen Faden ausläuft. Auch dreizipfelige Gebilde sind zu sehen, desgleichen isolierte Spirillen, welche annähernd die Breite eines normalen Choleravibrio besitzen.

8) Kultur 63 auf gew. Agar-Agar mit 3 Proz. LiCl-Zusatz; nach 24 Stunden:

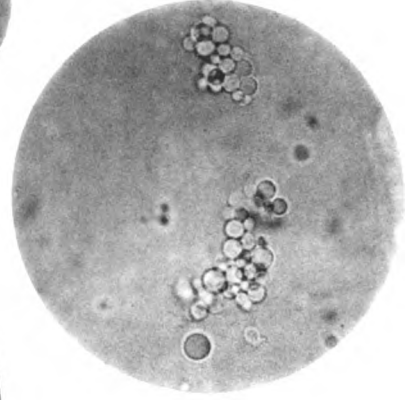
Die übergroße Mehrzahl sind bald schmälere, bald breitere langgestreckte Formen, die vollkommen homogen erscheinen. Stellenweise tauchen annähernd normale Komma- und Sigmaformen auf.



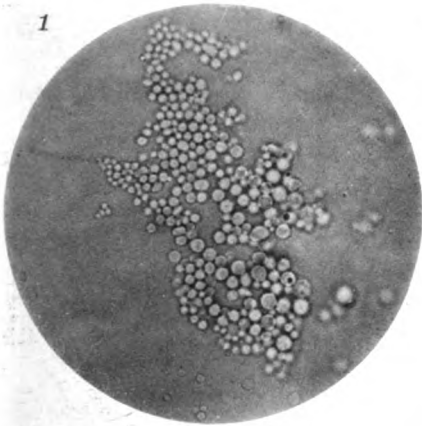
1



2



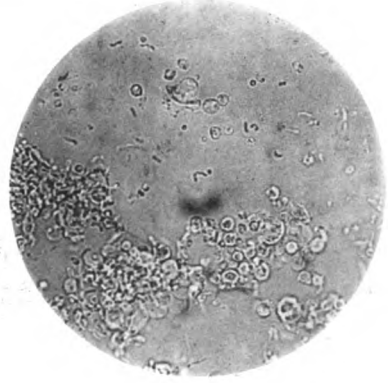
3



4



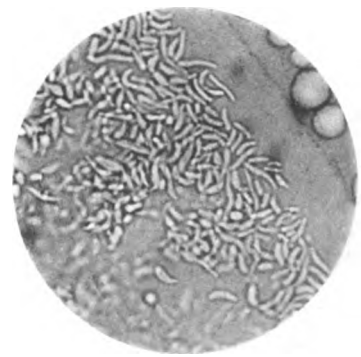
5



6



7



8

Nachdruck verboten.

Note on the ability of *V. cholerae asiaticae* to decompose starch.

[From the Public Health Laboratory, St. Bartholomew's Hospital, London.]

By **M. H. Gordon** M. D.

In course of an examination of the ability of various micro-organisms to decompose starch, a series of bacteria were cultivated in the following medium: Lemco (Liebig's extract of meat) 1%, peptone 1%, sodium bicarbonate 0.1%, starch 0.5%, aqua dest. ad. 100 ccm. The medium is tinted with litmus. It has been found that *Vibrio cholerae asiaticae*, when cultivated in this medium at 37° C, decomposes the starch with a strongly acid reaction within 24 hours, whereas *Vibrio Finkler and Prior* produces no such reaction in this time, and only a feeble acid reaction by the third day. *Staphylococci*, *streptococci*, *B. diphtheriae*, *B. coli*, *B. enteritidis* (Gärtner), *B. typhosus*, *B. proteus*, all fail to produce an acid reaction in this medium. The rapid positive reaction of cholera, therefore, promises to have a differential value.

Nachdruck verboten.

Ueber eine pestähnliche Erkrankung der Meerschweinchen.

[Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Graz (Vorstand: Prof. R. Klemensiewicz).]

Von **Karl Byloff**, Assistenten am Institute.

Mit 1 Tafel.

(Schluß.)

Am 6. Juni 1904 wurde ein Meerschweinchen intraperitoneal mit einer Kulturaufschwemmung des *Bacillus* infiziert. Von der 24-stündigen Kultur wurde eine Oese in 10 ccm Bouillon verrieben und von dieser Aufschwemmung einem 300 g schweren Meerschweinchen 2 ccm verimpft. Das Tier zeigte in den ersten 3—4 Tagen gar keine besonderen Erscheinungen, die auf eine intensivere Erkrankung schließen ließen. Erst vom 5. Tage an erkrankte das Tier sichtlich, saß zusammengekauert in seinem Käfige, hörte dann auf zu fressen und war am 12. Juni verendet. Die Sektion ergab folgendes: Gerötetes, stark feucht glänzendes Peritoneum, von der Impfstelle weg zieht sich zum Mesenterium einer Dünndarmschlinge ein ziemlich derber, fibrinöser Strang, ebenso sind mehrere Adhäsionen des Colon ascendens, transversum und descendens zu bemerken. In der Peritonealhöhle reichliche sero-fibrinöse, rötlich gefärbte Flüssigkeit. Auf der Oberfläche der Leber und der Milz sind zahlreiche weißliche, stecknadelkopfgroße und kleinere Knötchen, die streng und scharf von dem übrigen Gewebe abgegrenzt sind, erkenntlich. In der Pleurahöhle findet sich außer einer kleinen Flüssigkeitsmenge nichts Abnormes. In den Organausstrichen von Leber, Milz und dem Peritonealexsudate sind dieselben schwer färbbaren Bacillen nach-

zuweisen. Aus dem Peritonealexsudate, dem Herzblute ließen sich leicht Reinkulturen der Bacillen gewinnen. Der Verlauf und das Endergebnis dieses Experiments kann als Paradigma für den intraperitonealen Infektionsmodus bei diesen Bacillen gelten. Nur in der Krankheitsdauer und der damit in gleichem Sinne gehenden In- und Extensität des pathologisch-anatomischen Prozesses kommen Abweichungen vor. Verimpft man nämlich kleinere Mengen von Bacillen oder die einer abgeschwächten Kultur, so verlängert sich die Krankheitsdauer auf 8, 10 und 14 Tage, und damit nimmt die Ausbildung des pathologisch-anatomischen Bildes zu. Die Knötchen werden viel größer, oft erbsengroß, und auch die Drüsen zeigen bei längerer Dauer der Krankheit makroskopisch dieselben Veränderungen wie die der spontan gefallenen Tiere.

Für die subkutane Infektion gelten ganz dieselben Verhältnisse, wie der hier mitgeteilte Versuch ergibt.

Ein 320 g schweres Meerschweinchen erhält am 6. Juni 2 ccm der oben erwähnten Kulturaufschwemmung subkutan in der Gegend des Processus xiphoides injiziert. Außer einer teigig sich anfühlenden Infiltration an der Impfstelle ist an dem Tiere in den nächsten Tagen nichts Besonderes zu bemerken. Am 12. Juni beginnt das Tier merklich zu erkranken, wird mattr, verliert die Freßlust und verendet am 14. Juni. Die Eröffnung des Tieres ergibt in der Bauchhöhle ein ganz ähnliches Sektionsbild, wie oben beschrieben wurde, nur sind die Knötchen an Leber und Milz, obzwar weniger zahlreich, größer. An der Impfstelle, etwas oberhalb des Processus xiphoides, derbe Infiltration des Haut- und Muskelgewebes, die retrosternalen Lymphdrüsen sind fast bis zur Größe eines Hanfkornes geschwellt. In der Pleurahöhle reichliches, blutig gefärbtes, sero-fibrinöses Exsudat, an der Pleura pulmonalis einzelne kleine Knötchen. In der Lunge zahlreiche stecknadelkopfgroße und größere, weiße, runde, scharf abgegrenzte Knötchen. Gefärbte Ausstriche von dem Pleuraexsudate, von Lunge, von der Milz und der Leber enthalten die verimpften Bacillen. Kulturen, von dem Pleuraexsudate und aus dem Herzblute angelegt, zeigen typisches Wachstum unserer Bacillenkultur.

Am gleichen Tage wie die vorher beschriebenen Tierexperimente, also am 6. Juni, wurde ein drittes Meerschweinchen mit der gleichen Kulturaufschwemmung per os infiziert. Dasselbe bekam durch die Sonde zuerst ca. 20 ccm einer 3-proz. Sodalösung und nach Ablauf von 10 Minuten 2 ccm der Kulturaufschwemmung in den Magen. Am 4. Tage nach der Infektion erkrankt das Tier, hörte zu fressen auf und wurde am 5. Tage tot aufgefunden. Die Sektion ergab in der Bauchhöhle die interessantesten Befunde. Außer einem serösen Inhalte und Injektion des Peritoneums waren besonders die Lymphdrüsenpakete stark verändert. Gerade jene Drüsen, die bei den spontan gefallenen Tieren am meisten verändert waren, waren auch hier mächtig geschwellt und zeigten an ihrer Oberfläche makroskopisch leicht wahrnehmbare, kleine, weißliche Bläschen. Die Drüsen, die bei den spontan befallenen Tieren am ehesten und heftigsten von den Veränderungen befallen waren, liegen zu beiden Seiten der Medianlinie symmetrisch in der Höhe der ersten Lumbalwirbel. Außer diesen war fast immer, und besonders nach Infektion per os, eine Drüse in der Mesenterialfalte des Processus vermiformis stark erkrankt. Außer diesen stark geschwellten und mit Knötchen besetzten Drüsen waren noch eine Anzahl kleinerer Drüsen mit und ohne Knötchen längs des Mesenterialansatzes am Processus vermi-

formis und Coecum leicht zu erkennen. Im Lumen des Blinddarmes selbst waren die Payerschen Plaques, aber auch viele der Solitärfollikel mächtig geschwellt und mit deutlich sichtbaren Knötchen besetzt. In den Quetschpräparaten von Darmschleimhaut waren außer leicht kenntlichen Formen der Darmbakterien unsere Kurzstäbchen in großer Menge auffindbar. Ebenso wie im Blinddarme, sind auch im Endstücke des Dickdarmes die gleichen pathologisch-anatomischen Bilder zu finden. An den genannten Stellen des Darmrohres waren die Prozesse auch bei mehrfach wiederholten Tierversuchen am ausgeprägtesten. In den übrigen Teilen des Dickdarmes, dem Colon ascendens, transversum, descendens, traf man hie und da auf isolierte Knötchen, während im Dünndarme nie etwas Derartiges beobachtet werden konnte.

Der Dickdarm kann also sowohl nach den vielen Autopsieen spontan gefallener Tiere, als auch nach diesen Tierexperimenten als eigentliche Fund- oder Wohnstätte dieses Bacillus angesehen werden, wobei der Lieblingssitz der durch den Mikroorganismus herbeigeführten pathologischen Veränderungen in der größten Mehrzahl der Fälle der Processus vermiformis und der Endteil des Colon descendens ist. Bei Besprechung der spontanen Infektion und deren wahrscheinlichen Eintrittspforten werde ich nochmals auf diese Tatsachen zurückkommen müssen. Hier sei nur noch bemerkt, daß in den Faeces derartiger per os geimpfter Meerschweinchen nur kurze Zeit (2, höchstens 3 Tage) post infectionem durch das Plattenverfahren die verimpften Bacillen nachgewiesen werden konnten. Sie waren in verhältnismäßig geringer Menge vorhanden und konnten an dem auf der Gelatineplatte um die Kolonien auftretenden Kristallkranze, den ich früher beschrieben habe, erkannt werden.

Von den üblichen Infektionsarten habe ich noch die intravenöse zu erwähnen, die eine Ueberschwemmung des ganzen Tierkörpers mit Bacillen herbeiführt und die Meerschweinchen innerhalb 3 Tagen bei Verimpfung von 0,5 ccm der oben beschriebenen Bakterienaufschwemmung sicher tötet. Die Sektion derartig getöteter Tiere ergibt außer einer Schwellung der Drüsen nichts Auffallendes. Ausstriche von Organsäften zeigen unter dem Mikroskope die schwer färbbaren Bacillen in Menge. Kulturell ist hier der Bacillus am leichtesten nachzuweisen, da er in allen Organen in deren Blutbahn massenhaft vorhanden ist.

Verimpfungen in den Conjunctivalsack hatten eine heftige eiterige Entzündung der Conjunctiva des Auges und des Lides zur Folge; Knötchenbildung und Allgemeininfektion trat nach dieser Art der Applikation nicht auf.

Aus dem Erfolge der mitgeteilten Tierversuche in Verbindung mit den Kulturmethode ergibt sich, daß der von mir reingezüchtete Bacillus der Erreger jener bei den spontan gefallenen Meerschweinchen vorgefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen also der Infektionserreger ist.

Was man für einen Infektionsweg einschlägt, ist, wie aus dem Vorgehenden ersichtlich, so ziemlich gleichgültig. Am schnellsten tötet die intravenöse Injektion, sicher die intraperitoneale und mit den schönsten pathologisch-anatomischen Befunden die Injektion per os.

Dies gilt hauptsächlich für Meerschweinchen, mit denen die meisten Infektionsversuche ausgeführt wurden und die sich auch als die weitaus empfindlichsten Versuchstiere für diesen Bacillus erwiesen haben. Ihnen am nächsten stehen die Kaninchen, die eine größere Bacillendosis ver-

trugen und eine längere Krankheitsdauer zeigten. Aber auch Kaninchen erliegen mit wenigen Ausnahmen der Infektion und zeigen ebenso wie die Meerschweinchen gut ausgeprägte Prozesse. Auch die weiße Maus ist für unseren *Bacillus* empfänglich. Subkutane Verimpfung in eine Hauttasche an der Schwanzwurzel, intraperitoneale Injektion sind fast immer von Erfolg begleitet gewesen, während Verfütterungsversuche fehlschlagen. Auch bei den Mäusen waren es die Drüsen, und besonders die Abdominaldrüsen, die zuerst und am meisten betroffen und die bei vorgeschrittenen Prozessen käsig verändert waren.

Weißer Ratten sind gegen unseren *Bacillus* immun.

Mit Tauben und Hühnern angestellte Versuche ergaben ebenfalls ein negatives Resultat.

Virulenzversuche.

Wie schon mehrfach und gerade oben erwähnt, besitzt der *Bacillus*, der aus dieser Epidemie herausgezüchtet und als der Erreger derselben durch die oben angeführten Versuchsbeispiele festgestellt wurde, besonders den Meerschweinchen gegenüber eine hochgradige Virulenz. In mehreren Versuchsreihen stellte sich als sicher tödliche Dosis 0,0015 g auf 100 g Meerschweinchenkörpergewicht heraus, die sich sogar einige Male auf 0,0005 g steigerte¹⁾. Systematische Versuchsanordnungen, die auf Virulenzsteigerung und die Bestimmung der kleinsten tödlichen Dosis abzielten, scheiterten oft an der verblüffenden Unbeständigkeit der Virulenz der Kultur. Häufig ist die vor einigen Tagen noch festgestellte Dosis let. minim. ganz unwirksam, wie auch *Multipha* derselben, und man steht so vor einem gänzlich fehlgeschlagenen Versuche.

Verimpfungen der in ihrer Virulenz gesunkenen Kulturen von Tier auf Tier führen nicht immer zu einer Virulenzsteigerung bis zu dem ursprünglichen Werte. Die Virulenz sinkt sehr leicht, so daß man nicht einmal mit großen Mengen von Kultur im stande ist, ein Tier zu töten. So kommt es auch, daß es große Mühe macht, die Bacillen nur halbwegs zum Zwecke weiterer Untersuchungen vollwertig weiterzuzüchten. Häufig muß man wieder zur direkten Ueberimpfung von Leichenmaterial spontan gefallener Meerschweinchen zurückgreifen, was dann selten im Stiche ließ. Nur gegen das Ende der Epidemie zeigte sich auch das direkte, aus der Tierleiche gewonnene Material weniger wirksam als zu Beginn und im Höhestadium der Seuche.

Experimentelle Untersuchungen auf Giftbildung wurden nur an Kulturen auf flüssigem Nährboden mit Filtration durch Pukalfilter angestellt, ergaben aber ein nicht ganz sicheres Resultat.

Einige Immunisierungsversuche mit lebenden, wenn auch nicht sehr virulenten und mit in Chloroformdämpfen abgetöteten Kulturen ergaben ein positives Resultat. Eine Bestimmung des Grades der Immunität gelang nur wegen der Unbeständigkeit der Virulenz der Kulturen nicht, doch zeigten sowohl die künstlich immunisierten als auch die auf natürlichem Wege durchseuchten Tiere, wie Kontrolltiere ergaben, eine zweifellos sehr hohe Immunität.

Das Serum immunisierter Tiere besitzt eine hohe Agglutinationskraft, auch noch in Verdünnungen von 1:200 bis 1:500. Bei dem Epruvettenversuche ist die rasche Sedimentierung der Bacillen sehr

1) Aus feuchten 24-stündigen Agarkulturen bestimmt, die auf der analytischen Wage ausgewogen waren.

störend. Dadurch ist man fast immer angewiesen, den Agglutinationsversuch unter dem Mikroskope im „hängenden Tropfen“ anzustellen.

Nach Zusatz von agglutinierendem Serum werden die Bacillen in der kürzesten Zeit vollständig unbeweglich und ballen sich zu kleineren und größeren Häufchen zusammen.

Die agglutinierten Bacillen bleiben vegetationsfähig, wenn sie auch nach Uebertragung auf einen neuen künstlichen Nährboden sichtlich kümmerlicher angehen. Auch andere Serumarten, wie das des Pferde- und Rattenblutes, wirkten auf unseren *Bacillus agglutinierend*. Das Serum erkrankter Tiere oder frisch gefallener Tiere zeigte nur in stärkeren Konzentrationen Agglutination, gerade so wie das Normalserum des Meerschweinchens.

Am auffallendsten ist bei der Beobachtung des Agglutinationsvorganges unter dem Mikroskope die Bildung von oft sehr langen Ketten. Wie früher schon erwähnt, konnten nur in gefärbten Schnittpräparaten kettenähnliche Verbände dieser Bacillen nachgewiesen werden. Auf verschiedenen Nährböden gezüchtet, konnte ich, wie angeführt, niemals derartige Kettenbildungen sehen. Bringt man jedoch von einer Agarkultur (24-stündig) zum Zwecke der Agglutinationsprobe Bacillen in einen Tropfen von physiologischer Kochsalzlösung oder Bouillon und fügt eine minimale Menge von agglutinierendem Serum oder dessen Verdünnungen hinzu, so sieht man in kurzer Zeit darauf die Bacillen zu langen Ketten zusammentreten, die oft in vielfachen Windungen gekrümmt und ineinander verflochten erscheinen. In der Mitte des hängenden Tropfens findet man nach einiger Zeit ganze Knäuel von solchen Fäden, die sehr dicht und gänzlich unbeweglich sind. Färbt man ein derartiges Präparat, so erhält man trotz längerer Einwirkung des wässrigen Methylenblaus ganz blaß gefärbte Ketten, in denen nur hie und da einzelne Individuen deutlich gefärbt sind, während die von der gleichen Kultur stammenden, nicht agglutinierten Bacillen sich mit derselben Farbstofflösung und in der gleichen Zeit sehr schön und intensiv gefärbt haben. Wie erwähnt, zeigen die Bacillen aus frischen Kulturen eine deutliche bipolare Färbung, während bei agglutinierten Bacillen kaum eine Andeutung davon zu sehen ist. In besonders reinen Präparatenstellen des Präparates sieht man nicht so selten zwischen den beiden benachbarten Polen zweier aufeinanderfolgender Bacillen einen noch zarter gefärbten Streif, gleichsam das Verbindungsglied zwischen den einzelnen Kettengliedern. Färbt man derartige Präparate mit energischer färbenden Farbstoffen (Fuchsin und Gentianaviolett), so erhält man ununterbrochene Fäden. Es ist das ein Beweis dafür, daß zwischen den einzelnen Bacillen eine färbbare Substanz vorhanden ist. Solche Bilder von Ketten unterscheiden sich von denen in Schnittpräparaten, die auf gleiche Weise gefärbt sind dadurch, daß in letzteren die einzelnen Bacillen merklich weiter voneinander entfernt sind, der Zwischenraum zwischen je zwei Gliedern der Kette ist also viel größer als der bei agglutinierten Bacillen, auch habe ich nie eine Färbung dieses „Zwischenraumes“ so, wie oben geschildert, in Organschnitten beobachten können.

Ergebnisse.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die von mir im Vorhergehenden beschriebene Bacillenart, sowie das Krankheitsbild und die pathologischen Organveränderungen bereits bekannt waren.

So hat Pfeiffer in seinen Mitteilungen über die Pseudotuberkulose

der Nagetiere sicher dieselbe Bacillenart beschrieben. Dafür spricht nicht nur das annähernd übereinstimmende kulturelle Verhalten der Bacillenart, sondern auch die von Pfeiffer gegebene Beschreibung des Krankheitsbildes und des Sektionsbefundes. Auch die kürzlich veröffentlichten Untersuchungen von Zlatogoroff lassen vermuten, daß dieser Forscher dieselbe Bacillenart unter den Händen hatte, die auch einerseits von Pfeiffer als *Bacillus* der Pseudotuberkulose der Nagetiere beschrieben, andererseits von mir in der vorliegenden Mitteilung charakterisiert wurde.

Es mag sein, daß meine Ansicht in Bezug auf die Identität der von mir beschriebenen Bacillenart mit jener, welche die genannten Forscher untersucht haben, eine irrtümliche ist. Ist das der Fall, so sind die Arten sicher nahe verwandt, ja vielleicht nur Varietäten, wie sie als „Stämme“ von ein und derselben Species gelegentlich beschrieben wurden. Nur so viel scheint mir sicher zu stehen, daß diese Bacillenart jener Gruppe von Bakterien zuzurechnen ist, die als septikämisch-hämorrhagische (Flügge) bezeichnet werden. Dieser Gruppe werden unter anderen die Bacillen der Hühnercholera und jene der Beulenpest zugerechnet. Ich erwähne diese beiden Species hauptsächlich deshalb, weil mir gerade über sie Erfahrungen, die im hiesigen Laboratorium gemacht wurden, zu Gebote stehen. Die Untersuchungen von Wertheim über die Cholera gallinarum ergaben, daß bei den chronischen Formen dieses Krankheitsprozesses in den Organen lokalisierte Herde vorkommen, ähnlich denen, die ich als Anfangsstadien der Absceßbildung in dieser Mitteilung beschrieb. Außerdem zeigen die von mir untersuchten Bacillen auch in färberischer Hinsicht sowohl im Ausstriche als auch im Gewebe sehr auffällige Uebereinstimmung mit dem *Bacillus* der Hühnercholera. Dagegen ist die Aehnlichkeit des Krankheitsbildes keine besondere.

Eine wenigstens teilweise Uebereinstimmung in Bezug auf die Affekte der Gewebe bieten unsere Bacillen mit denen der experimentellen Pest. Ich hebe ganz besonders hervor, daß diese Uebereinstimmung sich nur hinsichtlich der Affektion der Lymphdrüsen und der Blutgefäßembolien vertreten läßt. Die in unserem Laboratorium vom Institutsvorstande seiner Zeit mit Reinkulturen von Pestbacillen subkutan geimpften Mäuse gingen nach Ablauf einer 4—6-tägigen Krankheitsdauer an einer Septikämie zu Grunde. In verschiedenen Organen fanden sich reichliche Embolien kleinerer und größerer Blutgefäße, besonders auffällig in den Nieren, wo, wie schon früher erwähnt wurde, häufig der ganze Glomerulus von Bacillen embolisiert erschien. Die Lymphdrüenschwellungen traten bei Pest regelmäßig auf, erreichten aber bei weißen Mäusen, die mit virulenten Kulturen subkutan infiziert worden waren, niemals in der 5—6-tägigen Krankheitsdauer eine beträchtliche Höhe, ebensowenig tritt eine Vereiterung und Absceßbildung in den Drüsenpaketen auf. Letztere oder doch eine sehr beträchtliche Schwellung soll nach Verimpfung schwach virulenter Pestkulturen beobachtet worden sein (Dieudonné, Kolle und Wassermann. II. p. 504 u. 505). Bei Verfütterung von Pestbacillen, wo die Mortalität eine verhältnismäßig geringe ist, zeigen sich mit Hämorrhagien durchsetzte Schwellungen der Darmfollikel (Kossel und Overbeck, Kolle und Wassermann, ebenda).

Diese Auseinandersetzung war notwendig, weil meines Erachtens die von mir untersuchte Bacillenart in die früher angeführte Gruppe

der hämorrhagisch-septikämischen Bakterien mit Sicherheit einzureihen ist. Nach der von Kruse in Flüggés Handbuch (2. Aufl. Leipzig 1896. p. 399) gegebenen allgemeinen Charakteristik würde unser Bacillus der ersten Abteilung dieser Gruppe, welche die beweglichen Bakterien enthält, zuzurechnen sein. Was die Differenz in Bezug auf die Mitteilungen Pfeiffers und mehrerer anderer anlangt, welche diese Bacillenart als unbeweglich bezeichnen, während ich sie als beweglich beschrieb, so bedarf diese Divergenz der Ansichten nur einer kurzen Bemerkung. In der Tat zeigen unsere Bacillen, im hängenden Tropfen untersucht, oftmals eine nur geringfügige Beweglichkeit, daß diese nur sehr schwer oder auch gar nicht von der Brownschen Molekularbewegung zu unterscheiden ist. Eine Erfahrung, die man gelegentlich auch bei zweifellos gut beweglichen Bacillen, wie z. B. dem Typhusbacillus, machen kann. Ich habe mich deshalb in Bezug auf die Entscheidung dieser Frage hauptsächlich nur durch die Geißelfärbungspräparate leiten lassen. Durch die Zettnowsche Methode konnte ich aber, wie schon erwähnt wurde, an vielen Individuen des Deckglasausrüstes je einen Geißelfaden mit Sicherheit nachweisen. Wollte man, von dem Erfolge ausgehend, die Bacillen charakterisieren, so müßte man sie als geißeltragende monotriche Stäbchen bezeichnen.

Was die Charakteristik der durch diesen Bacillus hervorgerufenen Krankheit anlangt, so unterliegt es keinem Zweifel, daß die Eingangspforte für den Infektionserreger nicht nur in unserem Falle, sondern auch in dem von Pfeiffer angeführten Falle der Verdauungstrakt war. Dementsprechend zeigten sich auch bei unseren spontan gefallen Tieren immer die lymphatischen Apparate des Darmrohres, sowie die benachbarten Lymphdrüsen am heftigsten affiziert und in weiter vorgeschrittenen Fällen die Leber und die Milz, das Netz, das Pankreas selten, die Niere aber nie in Mitleidenschaft gezogen. Das Bild der Lunge, welche bei vorgeschrittenen Fällen miliare bis hirsekorngroße Herde zeigte, währenddem das Zwerchfell nie ergriffen war, deutet darauf hin, daß die Veränderungen in der Leber und der Milz ebenso wie die der Lunge und vielleicht anderer nicht näher untersuchten Organe auf dem Wege der Verschleppung des Infektionserregers durch den Säftestrom (Lymph- und Blutstrom) zu stande gekommen sein dürften. Ebenso wie die spontan verendeten Tiere verhielten sich solche, welche mit Reinkulturen infiziert worden waren. Dagegen zeigten Tiere, welche subkutan infiziert worden waren und in 8—10 Tagen eingingen, das Bild eines Prozesses, welches auf den ersten Anblick hin mit Pseudotuberkulose zu bezeichnen wäre, da sich in der Lunge, Leber und Milz unzählige, hirsekorngroße, knötchenförmige, nekrotische Herde, daneben aber auch fibrinöse Pleuritis vorfanden. In Bezug auf die anderen Infektionsmodi verweise ich auf das früher Gesagte. Vergleicht man mit diesen Versuchsergebnissen jene, welche von einzelnen Forschern bei der Infektion von Meerschweinchen mit Pestkulturen gewonnen worden waren, so findet man eine auffällige Uebereinstimmung der Versuchsergebnisse. Am wichtigsten scheint mir, daß bei der Infektion per os, die bei unserer Bacillenart sicher den natürlichen Infektionsweg darstellt, ebenso wie bei der Infektion der Meerschweinchen mit Pestkulturen Drüsenanschwellungen (Bubonen) der Mesenterialdrüsen auftreten. Trotzdem nun bei dem Menschen eine rein intestinale derartige Form der Pest nach den Mitteilungen der Pestforscher nicht beobachtet wurde, so ist es doch auffällig, daß unsere Bacillenkrankheit der Meerschweinchen und die

experimentell erzeugte intestinale Infektion der Pest bei derselben Tierart eine so auffällige Uebereinstimmung des Sektionsbefundes darbietet. Das liegt wohl nicht nur zum geringsten Teile in der Wahl des Versuchstieres bei den Pestversuchen am Meerschweinchen. Aber gerade deswegen darf man nach meiner Meinung nicht außer acht lassen, daß es eine spontan und epidemisch auftretende Meerschweinchenkrankheit gibt, welche man ebensogut Meerschweinchenpest nennen könnte, gerade deswegen, weil ja die Veränderungen der lymphatischen Organe der Bauchhöhle und des Darmtraktes typisch sind und das pathologisch-anatomische Bild des Sektionsbefundes beherrschen. Es kann freilich nichts dagegen eingewendet werden, daß man von Pseudotuberkulose der Nager spricht, da ja gelegentlich, wie z. B. bei subkutaner Applikation beschriebener Bacillenart, tatsächlich ein dem Bilde der miliaren oder Knötchentuberkulose ähnlicher Sektionsbefund sich ergibt. Man darf aber nicht vergessen, daß damit eine künstliche Eingangspforte gewählt wurde, während bei dem natürlichen Infektionswege die Drüenschwellungen das Typische sind. Ganz abgesehen davon, daß der mikroskopische Aufbau der Knötchen nichts mit dem Baue eines echten Tuberkels gemein hat, was ja auch bei anderen Pseudotuberkulosen der Fall ist, würde es sich doch empfehlen, diese Krankheit der Meerschweinchen als eine Vereiterung und Absceßbildung der Lymphdrüsen des Darmtraktes und des Gekröses oder kurzweg als intestinale Meerschweinchenpest zu bezeichnen. Deswegen habe ich der von mir beschriebenen und vermutlich identischen Bakterienart den Namen der intestinalen Meerschweinchenpest gegeben (*B. pestis intestinalis caviae* cob.).

Literatur.

- Malassez und Vignal, Arch. d. physiolog. norm. et patholog. 1883. p. 369.
 Nocard, Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1885. p. 207.
 Eberth, Virch. Arch. Bd. C. p. 15, 488.
 Chantemesse, Ann. Past. 1887. p. 97.
 Pfeiffer, A., Ueber Pseudotuberkulose der Nagetiere. Leipzig 1889.
 Parietti, Centralbl. f. Bakt. etc. Ref. Bd. VIII. p. 208.
 Nocard, Compt. rend. de la soc. de biol. 1889. p. 609.
 Preisz, Ann. Past. T. VIII. 1894. p. 231.
 Eberth und Preisz, Ergebnisse u. s. w. von Lubarsch u. Ostertag. 1896. p. 732.
 Klein, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXVI. p. 260.
 Charrin, Compt. rend. de la soc. de biol. 1897. p. 209 u. 282.
 Kutscher, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. XVIII. 1894. Heft 2.
 Bongert, ibid. Bd. XXXVII. 1901. p. 449.
 Dieckerhoff und Grawitz, Virch. Arch. Bd. CII. p. 148.
 Zlatogoroff, S. J., Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXVII. 1904. p. 657.

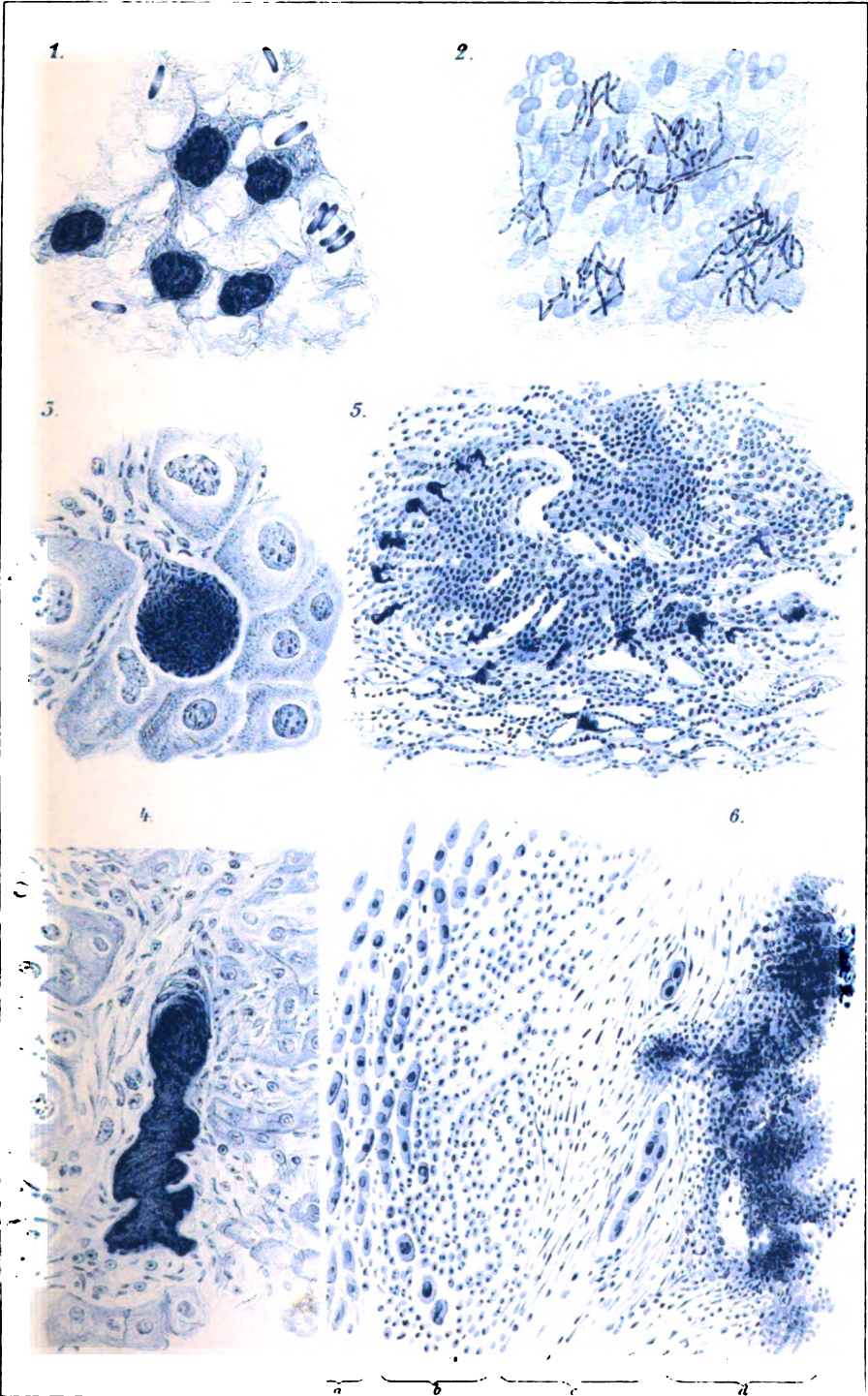
Tafelerklärung.

Fig. 1. Ausstrich von Milzsaft. Methylenblaufärbung. Deutliche bipolare Färbung der Bacillen.

Fig. 2. Schnittpreparat einer Lymphdrüse. Auch hier die Polfärbung. „Kettenförmige Anordnung der Bacillen.“

Fig. 3. Schnitt durch die Leber einer mit Pest infizierten Maus. Querschnitt einer Leberkapillare, von der nach oben und links ein feines Stämmchen abzweigt, in dem die Pestbacillen besonders deutlich zu sehen sind. Das größere Gefäß ist vollkommen mit Bacillenmassen thrombosiert.

Fig. 4. Schnitt durch die Leber eines mit *B. pestis intestinalis caviae* cob. infizierten Meerschweinchens. Ein schräg getroffenes, ebenfalls mit Bacillen vollgestopft Blutgefäß. Um dieses herum perivaskuläre Wucherung des Bindegewebes.



F. Hübsch gez.

Phot. von Gustav Fischer & Co.

Lith. Anst. v. Johannes Arndt.

Fig. 5. Schnitt durch eine Lymphdrüse des Meerschweinchens. Schwache Vergrößerung. Zellige Infiltration, die von einem Kranze thrombosierter Gefäße umgeben ist.

Fig. 6. Schnitt durch die Leber eines Meerschweinchens. Schwache Vergrößerung. Randpartie eines Abscesses. *a* gesundes Leberparenchym. *b* Degenerationszone der Leberzellen und kleinzellige Infiltration. *c* Kapselwandung des Abscesses. In die Bindegewebsfasern derselben sind zwei Inseln von anscheinend unveränderten Leberzellen eingeschlossen. *d* zelliger, meistens der Koagulationsnekrose anheimgeworfener Absceßinhalt.

Nachdruck verboten.

Zur Frage über die spezifische Natur des Scharlachstreptococcus.

[Charkow, Bakteriologisches Institut der medizinischen Gesellschaft.]

Von Dr. W. Nedrigailow.

Das Studium des Scharlachs — einer sehr komplizierten und in ihren Erscheinungen mannigfachen Krankheit, die noch bis zum heutigen Tage auch in der Aetiologie geheimnisvoll bleibt — bietet eines der schwierigsten, aber auch interessantesten Gebiete der Pathologie des Kindesalters.

Die Einführung des Moserschen Serums zur Bekämpfung dieses Leidens stellte eine Menge von alten und neuen Fragen auf. Die wichtigste derselben ist die über die spezifische Natur des sogenannten Scharlachstreptococcus. Hätte sich das Mosersche Serum ebenso heilsam bei Scharlach, wie das gegen Diphtherie erwiesen, so würde diese Tatsache in dieser Frage positiv entscheidend sein und der betreffende Streptococcus als unmittelbare Ursache des Scharlachs angesehen werden.

Wie bekannt, ist aber die Heilsamkeit des Moserschen Serums noch lange nicht bewiesen.

Nichtsdestoweniger beweist diese Tatsache nicht, daß das Serum keine spezifische Kraft besitzt. Das Serum gegen Cholera oder Typhus zeigt fast gar keine Heileffekte, ist aber dabei doch streng spezifisch.

Betrachten wir zuerst, was uns die Bakteriologie zum Aufklären der spezifischen Eigenschaften des Scharlachstreptococcus geliefert hat.

Dem Anscheine nach sprechen die öfteren Befunde des Streptococcus im Rachen und im Blute der Scharlachkranken zu Gunsten der spezifischen Eigenschaften. Der Streptococcus zeichnet sich aber im allgemeinen durch die Eigenschaft aus, viele Krankheitsprozesse komplizierter zu machen. Er stellt zum Beispiel einen öfteren Befund im Rachen bei Diphtherie und in den Lungen bei Tuberkulose dar.

Dr. Omeltschenko¹⁾ fand den Streptococcus in 82 Fällen von 100 im Blut der an Typhus gestorbenen Personen.

Baumm und Sigwart²⁾ trafen denselben bei gesunden kreißenden, gebärenden und schwangeren Frauen in 75 Proz. De Waele und Sugg fanden ihn im Blute in den meisten tödlich verlaufenden Pockenfällen auf und halten ihn für die Pocken für spezifisch. Der öftere Befund

1) Рускій Врачъ. 1904. No. 32. [Russ.]

2) Практическій врачъ. (Praktischer Arzt.) 1904. No. 32. [Russ.]

des *Streptococcus* bei Scharlach spricht deswegen noch nicht für sein spezifisches Verhalten.

Die bakteriologische Erforschung des *Streptococcus*, seine Größe, Kettenlänge, Verhalten gegen Anilinfarben, alle möglichen Kulturen auf Nährböden, auch Experimente an Tieren haben noch keine spezifische Eigenschaft des Scharlachstreptococcus aufgewiesen. In jeder Hinsicht hat er sich dabei mit den übrigen *Streptococcus*-Arten, die bei Rose, Pyämie, Eiterungsprozessen, Angina u. dergl. gefunden werden, identisch gezeigt.

Versuche haben ferner ergeben, daß 1) der Scharlach- und andere *Streptococcus*-Arten Blutkörperchen eines Kaninchens fast auf die gleiche Art hämolysieren, 2) daß sie in Bouillon, in welcher vordem irgendwelcher *Streptococcus* kultiviert wurde, nicht wachsen.

Diese Tatsache weist darauf hin, daß alle *Streptococcus*-Arten entweder Elemente des Nährbodens, die zu ihrer Existenz nötig sind, auf gleiche Weise erschöpfen, oder ihre noch unbekannten, für alle *Streptococcus*-Arten giftigen Stoffwechselprodukte im Nährboden erzeugen.

Um die spezifische Natur des betreffenden *Streptococcus* zu ermitteln, bleibt uns noch übrig, die auf ihn ausgeübte Einwirkung des Moserschen Serums einer Beobachtung zu unterziehen.

Das Serum, erhalten durch Immunisation eines Tieres gegen eine bestimmte Bakterienart, agglutiniert gewöhnlich die entsprechenden Bakterien und wirkt dabei auch bakterientötend.

Wird einmal ein unbedeutendes Quantum von Vibrionen dem frischen, nicht erwärmten Anticholeraserum zugesetzt, so gehen die Vibrionen zu Grunde; das Serum wirkt bakterizid und die Aussaaten von Mischungen, die zu verschiedenen Zeiten gemacht worden sind (4–6 Stunden), zeigen entweder eine vollständige Abwesenheit der Bakterien, oder eine scharf ins Auge tretende Abnahme derselben. Wie es sich bei Versuchen erwiesen hatte, unterliegen die Streptokokken einer solchen bakteriziden Einwirkung seitens des Antistreptokokken-serums absolut nicht. Was ihre Agglutination angeht, so geben die zahlreichen, dieser Erscheinung gewidmeten Arbeiten eine Masse widersprechender Beobachtungen. Es gibt z. B. Angaben, daß das Scharlachserum Scharlachstreptokokken nicht agglutiniert, daß es im Gegenteil eine positive Reaktion mit den Streptokokken anderen Ursprungs zeigt (Aronson, Neufeld). Manche Forscher, wie z. B. Besredka, halten es für ganz unmöglich, das Agglutinationsphänomen zwecks der Differentialdiagnose von Streptokokken anzuwenden.

Manche Tatsachen weisen, wie wir es später sehen werden, darauf hin, daß, wenn das Scharlachserum auch ausschließlich Scharlachstreptokokken agglutiniert, es doch keinen Grund gäbe, die letzteren als Ursache des Scharlachs anzusehen.

Einige Beobachtungen lehren, daß Streptokokken das Vermögen besitzen, ihre agglutinativen Eigenschaften hinsichtlich ein und desselben Serums unter gewissen Umständen ziemlich rasch und scharf umzuändern. So fand Meyer¹⁾, der mit dem Aronsonschen Serum gearbeitet hatte, daß dasselbe Menschenstreptokokken nicht agglutinierte. Man brauchte aber nur diese durch den Organismus der Mäuse durch-

1) Meyer, Deutsche med. Woch. 1902. No. 42.

zuführen, um die Agglutinationsreaktion des betreffenden Serums auf die Streptokokken zu erhalten.

Das findet seine Erklärung darin, daß Aronson behufs der Immunisierung seiner Pferde Streptokokken benutzte, die vorher zwecks der Virulenzsteigerung durch den Mäuseorganismus geführt worden waren.

Noch interessanter sind die Beobachtungen von De Waele und Sugg in ihrer Arbeit: „Etude sur la vaccine et la variole“. In einer ganzen Reihe von tödlich an Pocken verlaufenden Fällen erhielten sie eine reine Streptococcus-Kultur aus dem Blute des Herzens.

Das Studium der agglutinativen Eigenschaften dieses Streptococcus hat gezeigt, daß er ausschließlich durch das Serum von Pockenkranken agglutiniert wurde. Kontrollversuche mit dem Serum von Moser, Marmorek, Aronson, Denys gaben negative Resultate.

Andererseits erwies sich das Serum der Pockenkranken gegen andere Streptococcus-Arten indifferent.

Die Verff. halten ihren Streptococcus für einen Pockenstreptococcus, sehen darin einen Pockenerzeuger und halten auch eine Serumdiagnostik dieses Leidens für möglich.

Hätten wir im Artikel von De Waele und Sugg das Wort „Scharlach“ an Stelle des Wortes „Pocken“ gestellt, so würden wir eine der zahlreichen Arbeiten erhalten haben, welche die spezifische Natur des Scharlachserums und der Scharlachstreptokokken behandeln.

Wie aber der Pockenstreptococcus wahrscheinlich nicht die Ursache der Pocken bildet, so kann auch gleicherweise der Scharlachstreptococcus vorläufig nicht für einen Scharlacherreger gelten.

Das spezifische Verhalten des Streptococcus in Agglutinationserscheinungen bei Scharlach und Pocken, das von Autoren konstatiert worden ist, weist auf eine interessante biologische Erscheinung hin, nämlich auf das Vermögen einer bakteriellen Zelle, nachdem dieselbe den tierischen Organismus passiert hatte, neue Eigenschaften zu bekommen, sie zu erhalten und hereditär zu machen.

Es ist möglich, daß der den Scharlach komplizierende Streptococcus zu den gewöhnlichen gehört und nur am Ende des Leidens scarlatinös wird.

Die Verschiedenheiten in Agglutinationserscheinungen, die von den Autoren beim Studium von Scharlachstreptokokken beschrieben sind, können eben darin ihre Erklärung finden. Nicht alle Streptokokken sind im gleichen Maße fähig, nach der Passage des Organismus eines Scharlachkranken einen scarlatinösen Charakter anzunehmen. Der Unterschied im Agglutinationsgrade kann außerdem davon abhängen, daß irgend welcher Streptococcus nur einmal oder zu wiederholten Malen den kranken Organismus passiert hat. Im letzten Falle wird er mit ein und demselben Serum sicher stärker agglutiniert werden.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber meine japanische Kedani-Krankheit.

Von Dr. Keisuke Tanaka, Akita-Ken, Japan.

Mit 6 Kurven.

Historische Vorbemerkungen.

Die von mir erforschte und bereits in diesem Centralblatt¹⁾ veröffentlichte Kedani-Krankheit wird durch eine spezifische Milbe, Kedani, hervorgerufen und kommt gegenwärtig nur in den zwei voneinander entfernt gelegenen Provinzen Akita-Ken und Niigata-Ken beschränkt vor. In Akita-Ken nennt man diese Milbe Shashitsu (wörtlich Sandmilbe) oder populär Kedani (Haarmilbe), während sie in Niigata-Ken Tsutsugamushi (gefährliche Milbe), auch Shimamushi (Inselmilbe) oder Akamushi (rote Milbe) bezeichnet wird. Die Benennung Tsutsugamushi²⁾ scheint aus den ältesten historischen Zeiten zu stammen. Die Shashitsu³⁾ ist in den alten chinesischen medizinischen Schriften vor über tausend Jahren beschrieben; es heißt dort: „Die Shashitsu, welche im Sommer massenhaft an Flußufern auftreten, sind von roter Farbe, aber so klein, daß man ihre Form und Gestalt kaum sehen kann. Diejenigen, welche nach Regenwetter morgens und abends in einen Sandboden am Flusse eintreten oder durch Gras und Kräuter gehen oder sich in einem Flusse baden, werden von ihnen befallen. Auf der Haut ist die Milbe als ein rotes Pünktchen bemerkbar und durch leichte Berührung verursachte stechende Schmerzen. Nach 3 Tagen bekommt man hohes Fieber und in der roten Bißstelle eine Pustel. Wenn man die Milbe sofort mit einer Nadel abliest und auf den Nagel bringt, so kann man ihre Bewegung durch den Glanz desselben gut beobachten; wenn sie aber tief in die Haut eingedrungen ist und nicht mehr mit Nadeln abgelesen werden kann, so appliziert man auf der Bißstelle die Moxa drei- bis siebenmal, damit die Stelle gründlich zu kauterisieren. Der Ueberfallene soll danach erst dann zu Grunde gehen, wenn die Milbe tief bis in den Knochen hineingedrungen ist.“ Die alten Schriften erläutern auch, daß die Shashiten im allgemeinen häufig vorkamen und daher sehr gefürchtet waren. So ist es wahrscheinlich, daß die Krankheit in Asien von altersher bekannt, aber mit der Zeit außer unseren genannten Gegenden überall ausgerottet war und seit lange in Vergessenheit geriet. Die Annahme bestätigen auch die Tatsachen, daß die Krankheit in denjenigen Ortschaften, wo sie vor vielen Jahrzehnten häufig vorkam, jetzt durch die Veränderung von deren Bodenbeschaffenheit gänzlich verschwunden ist. Im Jahre 1878 begab sich Herr Prof. Dr. Bälz nach Niigata, um diese dort ebenfalls endemische Krankheit zu erforschen und erklärte sie für das japanische Uberschwemmungsfieber. Diese Benennung ist jedoch nicht zutreffend, da die Uberschwemmungen bei uns nicht selten stattfinden, aber die Krankheit nur in den oben genannten Distrikten auftritt. Er sprach die Ansicht aus: „Die Akamushi, eine unschuldige,

1) Tanaka, K., Ueber Aetiologie und Pathogenese der Kedani-Krankheit. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXVI. 1899. No. 14/15.)

2) In Tekkōroku (Titel eines alten chinesischen Buches) ist diesbezüglich genauer beschrieben.

3) In Chiugoho und Biōgenkōron (Titel zweier alten chinesischen Bücher) steht Ausführliches darüber.

6-füßige Milbe, dem *Leptus autumnalis* verwandt, welche auf der Haut der Schnitter vorkommt und Jucken verursacht, hat mit der Krankheit nichts zu schaffen, ebensowenig als irgend ein Insekt oder Wurm¹⁾."

Es muß hier bemerkt werden, daß die Annahme wohl berechtigt sein wird, nämlich, daß die Krankheit in beiden Provinzen identisch sei, wenn man deren Krankheitsbild vergleichsweise in Betracht zieht, obwohl ich in Akita-Ken noch keinen Kranken von Niigata-Ken zur Beobachtung bekam.

Seit 1889 hatte ich die Gelegenheit, diese Krankheit eingehend zu erforschen. Unterdessen beauftragte mich im Jahre 1894 die Provinzialregierung Akita-Ken, veranlaßt durch den einstimmigen Beschluß des Provinziallandtags, über diese unbekannte endemische, gemeingefährliche Krankheit Untersuchungen anzustellen. Diese Studien habe ich bis heute fortgesetzt. Die vorliegende kleine Arbeit ist das Resultat meiner Untersuchungen über die japanische Kedani-Krankheit.

Aetiologie und Pathogenese.

Die Kedani-Krankheit kommt in Akita-Ken außer an den schon benannten Flüssen Omonogawa und Minasegawa auch am Flusse Nishimonaigawa vor.

Ueber die Milbe möchte ich hier noch einmal reden und einiges darüber hinzufügen:

Die Milbe, welche lebhaft rot oder orangerot gefärbt ist, soll eine Larve sein. Nach meiner Messung besitzt sie eine Länge von 0,16 bis 0,38 mm und eine Breite von 0,10—0,24 mm. Die kleinere ist fast rundlich, während die größere eiförmig aussieht. Die Farbe hängt, wie beim bekannten *Leptus autumnalis*, in der Tat nicht von der Größe ab. Der Kopf ist breit und kurz; Kieferfühler, deren Länge 0,018—0,030 mm beträgt, stiletförmig; den langen Hypopharynx wie bei *Leptus* habe ich niemals bei dieser Milbe beobachten können²⁾: beide dreigliederige Taster sind beinartig, an der Spitze gefiedert und mit Endklauen versehen. Zwei Augen, die oben an beiden Seiten zwischen dem 1. und 2. Beinpaare sich befinden, sind, frisch beobachtet, intensiv rot, in dessen nach dem Einschlusse bald verblaßt und an diesen Stellen treten etwa je 6 kleine, bläulich glänzende Körperchen zu Tage. Gegen die Augen, mehr an den unteren Seiten zwischen dem 1. und 2. Beinpaare, sind 2 Oeffnungen, wahrscheinlich Atmungsorgane, zu finden. Oefsters sieht man vorn an beiden Seiten des Mundkegels 2 dunkle Pünktchen. Der Körper ist behaart. Auf der Rückenfläche stehen 2 Borsten, welche besonders fein gebildet und von den doppelten Ringwällen umgeben sind, Sinnesborsten. Die Haare sind im allgemeinen gefiedert, aber an einzelnen Stellen sind sie einfach und glatt. Oben an dem 2. Beinpaare wie auch hinter dem 3. Beinpaare beobachtet man zwei deutliche Furchen und an den unteren Seiten hinter dem 3. Beinpaare ist öfters eine durchgezogene Faltung zu sehen. An beiden Seiten der letzteren ist je eine gefaltete helle Stelle, in welcher der Lebermagen an der Grenze von Abdomen und Thorax beträchtlich eingeschnürt ist. Die wellenförmige Streifung der Chitindecke zieht meist quer über den Körper, aber ventral in der Medianebene zwischen dem 1. und 2. Beinpaare longitudinal.

1) Bälz, Vorlesungen an der Universität zu Tokio. p. 126. Vergl. Virchows Archiv. Bd. LXXVIII. 1879. p. 373.

2) Vergl. Braun, M., Die tierischen Parasiten des Menschen. 3. Aufl. p. 116.

Der After liegt an der Bauchseite als eine längliche Oeffnung in einiger Entfernung vom Hinterende des Körpers. Das Nervensystem, die Munddrüsen und die Geschlechtsorgane sind nicht aufzufinden. Die Beine, 6 an der Zahl, haben, abgesehen von den Epimeren, 5 Glieder, von denen das dritte Glied (Femur) mit dem unvollkommenen Segmente behaart ist, und endigen mit 3 Klauen¹⁾. Wenn man die frische Milbe zwischen 2 Deckgläsern leicht drückt und färbt, so erscheinen neben der aus dem Liniensystem gebildeten äußeren Chitinhaut noch verschieden große, rundliche oder keulenförmige, gefärbte Zellen, welche aus dem Lebermagen stammen, und kleine ungefärbte, glänzende Körnchen von dunklem Enddarminhalt. Untersucht man die lebende Milbe, zerquetscht im hängenden Tropfen, so sieht man amöboide Blutzellen, die oft viel rote Farbstoffe enthalten.

Im allgemeinen wird schon populär angenommen, daß die Kedani-Milbe an und für sich giftig ist. Bei den Tierversuchen mit der Milbe aber, welche ich nach der früheren Mitteilung auch wiederholt angestellt habe, konnte ich die Giftigkeit derselben nicht konstatieren. Die bisher dazu in Gebrauch genommenen Milben waren immer einige Tage bis viele Monate nach dem Ablesen derselben aufbewahrt worden. Ebenfalls verursachte die Milbe beim Menschen weder lokale Entzündung noch krankhafte Allgemeinerscheinungen, als man 4 Milben, die 96 Tage, 4 Milben, die 74—76 Tage, 6 Milben, die 5 Tage, 6 Milben, die 2—4 Tage, eine Milbe, die 3 Stunden nach dem Ablesen aufbewahrt waren, gesondert in destilliertem Wasser oder Serum verrieben, je einem Menschen subkutan einspritzte. — Anders war es hingegen, wenn man die frische, abgelesene, bewegliche Milbe benutzte. Als man solche Milben, in destilliertem Wasser oder Serum mit einer dickeren Platinnadel zerteilt, subkutan einem Menschen injizierte, klagte er nach etwa 3 Stunden über Hitzegefühl, Mattigkeit, Angst und leichte Temperatursteigerung, wobei aber die charakteristische lokale Veränderung der injizierten Hautstelle und die schmerzhaftes Anschwellung der benachbarten Lymphdrüse fehlte. Wenn man die Milben auf der Haut des Menschen mit großer Sorgfalt, ohne sie zu zerquetschen oder zu zerreißen, mit Nadeln abliest, so kann man wohl mit Sicherheit von der Krankheit ganz verschont bleiben. Läßt man dagegen die Milbe unbewußt liegen, oder zerquetscht oder zerreißt dieselbe wegen der Ungeschicklichkeit beim Ablesen, dann entsteht an der betreffenden Bißstelle ein charakteristisches, etwa erbsen- bis bohnen großes Bläschen und die schmerzhaftes Anschwellung der benachbarten Lymphdrüse, deren Pathogenese viele hervorragende Forscher bis jetzt ohne Erfolg zu erklären suchten.

1) Vergl. Tanaka, K., l. c. Fig. 1—3. Unter Erklärung der Abbildungen p. 439: Die Figuren sind etwa in $\frac{2}{3}$ (Vergr. 220 statt 330) der originalen Abbildungen verkleinert gezeichnet. Fig. 1 statt Taf. I, Fig. 2 statt Taf. II.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Die Bakterien der Harnröhre unter normalen Verhältnissen und bei Gonorrhöe.

[Hygienisches Laboratorium der Stadt Neapel.]

Von Dr. **Rodolfo Stanziale**,

Privatdozenten für Pathologie, Dermatologie und Syphilidologie an der kgl. Universität zu Neapel.

Uebersetzt von Dr. Kurt Tautz, Berlin.

Mit 3 Figuren.

Der Bakteriengehalt der Urethra ist sowohl unter normalen Verhältnissen als auch während des gonorrhöischen Prozesses schon öfter Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Jedoch haben diejenigen, welche sich hiermit beschäftigt haben, immer mehr oder weniger indirekte Methoden angewandt, um die im Urethralkanal vorkommenden Bakterien-species nachzuweisen. Nur vereinzelt hat man direkt aus der Urethra stammendes Material untersucht; in diesen Fällen waren aber wieder die Untersuchungsmethoden, selbst wenn man die Möglichkeit eventueller Verunreinigungen ausschaltet, nicht derart, um wirklich sicher festzustellen, ob es überhaupt Abschnitte im Urethralkanal gibt, die vollkommen frei von Keimen sind, und ferner, was für Bakterien sich in den verschiedenen Teilen der Urethra, und zwar besonders im hinteren, ansiedeln. In der Tat haben alle Untersucher ihr Augenmerk nur auf die Diagnose der aufgefundenen Species gerichtet, aber dabei die Verteilung der Bakterien im Urethralkanal außer Acht gelassen.

Die Hauptaufgabe meiner Arbeit war es also, den Verteilungsmodus der verschiedenen Keime in der Urethra in verschiedener Entfernung von der äußeren Harnröhrenmündung kennen zu lernen und die diversen Species zu identifizieren. Außerdem habe ich auch festzustellen gesucht, welchen Anteil diejenigen Keime, die gewöhnliche Bewohner der Urethral-schleimhaut sind, an dem Beginne des akuten blennorrhagischen Prozesses nehmen, und wo sie aller Wahrscheinlichkeit nach herkommen. Im Verlaufe meiner Untersuchungen habe ich mich auch mit der Kultur des Neisserschen Gonococcus beschäftigt, aber nur, um die betreffende Infektion bei den zu meinen Untersuchungen dienenden Individuen zu diagnostizieren.

Einer der ersten, der das Vorkommen von Keimen in der gesunden Urethra nachgewiesen hat, war Giovanni¹⁾. Er machte zu diesem Zwecke Injektionen von sterilisiertem Wasser in die gesunde Urethra von Individuen, die niemals an Gonorrhöe gelitten hatten, und legte mit dem Abflußwasser Kulturen auf verschiedenen Nährböden an: er konnte so die Entwicklung von zwei besonderen Diplokokken beobachten, von denen der eine oft die Form des Gonococcus annahm, während der andere nur ausnahmsweise mit ihm einige Ähnlichkeit zeigte. Die Impfungen auf Tiere ergaben keine bemerkenswerten Veränderungen.

Lustgarten und Mannaberg²⁾ haben in der gesunden Urethra

1) Giovannini, Die Mikroparasiten der Urethralblennorrhöe des Menschen. (Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle. 1886.)

2) Lustgarten und Mannaberg, Ueber die Mikroorganismen der normalen männlichen Urethra und des normalen Harnes, mit Bemerkungen über Mikroorganismen

und in dem bei seiner Entleerung normalen Harn eine beträchtliche Anzahl von Bakterien konstatiert, und zwar außer dem *Staphylococcus aureus* und *Micrococcus subflavus* 10 andere Species, d. h. 4 Bacillen und 6 Mikrokokken. Um das erforderliche Material aus der Urethra zu gewinnen, schabten sie die Wände derselben mit einem Löffel ab. Die von ihnen gefundenen Bakterien sollten sich hauptsächlich im Innern der Zellen der Urethralauskleidung finden, und einige sollten die spezifischen Eigenschaften des Tuberkelbacillus und des *Gonococcus* aufweisen.

Legrain¹⁾ hat viele dieser Bakterienspecies eingehender beschrieben.

Petit und Melville Wassermann²⁾ haben bei vielen Untersuchungen immer das Vorkommen von zahlreichen Mikroorganismen, Kokken und Bacillen in der normalen Urethra konstatiert, welche größtenteils die Fähigkeit besaßen, Harnstoff zu zerlegen, sich aber niemals unter gewöhnlichen Bedingungen als pathogen erwiesen. Außerdem hatten sie festgestellt, daß die Zahl dieser Keime sich bei Entzündungszuständen der Harnröhrenschleimhaut vermehrte.

Im Jahre 1893 beschrieben Eraud und Hugounenq³⁾ unter dem Namen *Orchiococcus* einen Coccus, der in Form und Aussehen dem Neisserschen *Gonococcus* ähnlich wäre und sich wie dieser nicht nach Gram färbte. Sie hatten ihn in der Urethra und im Urin von Individuen gefunden, die frei von jeder Gonorrhöe waren. Dieser Mikroorganismus sollte sich jedoch vom *Gonococcus* einzig und allein durch seine leichte Entwicklung auf den gewöhnlichen Nährböden unterscheiden.

In neuerer Zeit hat sich H. Pfeiffer⁴⁾ mit der Bestimmung der Bakterienflora der normalen männlichen Harnröhre beschäftigt. Zur Gewinnung des Materiales hat er sich eines metallischen sterilen Katheters von der Form einer Endoskopröhre bedient, durch den man eine Sonde oder auch eine Platinöse einführen konnte. Pfeiffer hat 15 normale Harnröhren untersucht und eine gewisse Konstanz bei seinen Resultaten beobachten können; er fand nämlich 11mal Bakterien, die zur Gruppe des *Diphtheriebacillus* gehörten.

Unter Berücksichtigung der früheren Untersuchungen und der zum Studium der Bakterien der normalen Urethra angewandten Mittel habe ich, um selber gute Resultate zu erzielen, einen Apparat konstruieren lassen, der es ermöglicht, das Sekret der einzelnen Teile der Harnröhre zu gewinnen. In der Tat sieht man bei Betrachtung der Untersuchungsmethoden der anderen, daß bei keiner derselben in absolut sicherer Weise die Möglichkeit ausgeschlossen ist, Bakterien, die im vorderen Teile der Urethra leben, von hier aus in tiefere Teile zu bringen.

Selbst Pfeiffer, dessen Untersuchungsmethode von allen am präzisesten ist, kann man vorwerfen, daß auch die von ihm angewandte Endoskopröhre nicht die Möglichkeit von Irrtümern ausschließt, da sie das Sekret aus den vorderen Harnröhrenteilern auf die hinteren überträgt.

im Harn bei Morbus Brighthii acutus. (Vierteljahresschr. f. Dermatolog. und Syphil. 1887. No. 4.)

1) Legrain, Les microbes des écoulements de l'urèthre. [Thèse.] Nancy 1888.

2) Petit und Melville Wassermann, Annales des maladies gén. urin. 1891. Juin.

3) Eraud et Hugounenq, Recherches bactériologiques et chimiques sur la pathogénie de l'orchite blennorrhagique et de certaines orchites infectieuses. (Ann. de dermat. et de syph. T. IV. 1893. p. 362.)

4) Pfeiffer, Hermann, Ueber Bakterienbefunde in der normalen männlichen Urethra und den „Syphilisbacillus“ Max Josephs. (Wiener klin. Wochenschr. 1903. p. 762.)

Diese Unannehmlichkeit habe ich zu vermeiden gesucht, und zwar schon seit langem. Denn schon im Jahre 1898 habe ich auf dem Kongresse der italienischen Gesellschaft für Dermatologie und Syphilographie¹⁾ über einen besonderen Apparat berichtet und auch ein Modell vorgelegt, der zur Gewinnung von Urethralsekret aus bestimmten Punkten der Urethra dient und die oben erwähnten Nachteile ganz und gar vermeidet. Später versuchte ich den Apparat noch zu modifizieren, um ihn vollkommener und für obigen Zweck noch geeigneter zu machen.

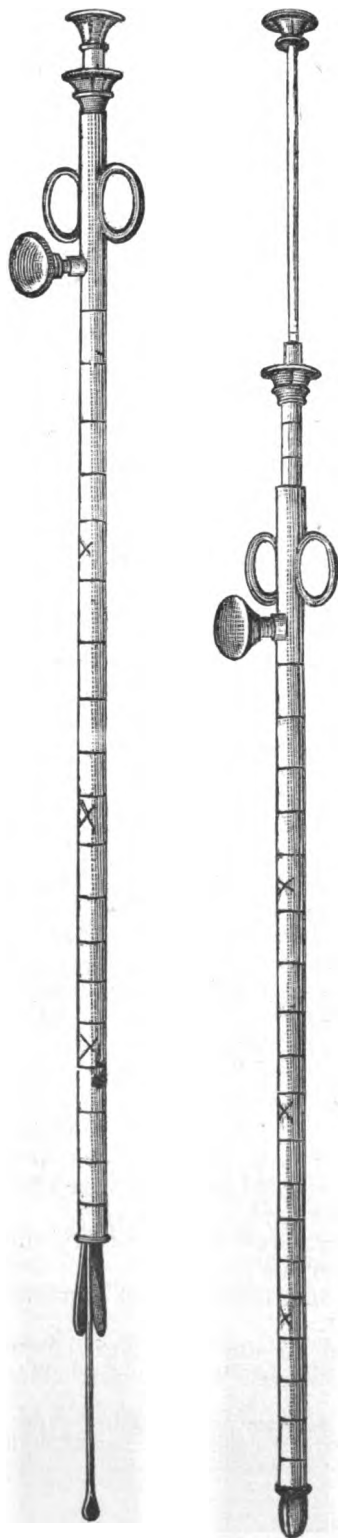
Als Vorbild dienten mir einige Apparate, die in der Bakteriologie zur Gewinnung von Bakterienmaterial aus bestimmten Tiefen in Gebrauch sind. Mein Apparat erlaubt nun, das Urethralsekret in gewünschter Tiefe aufzufangen, da der zum Auffangen bestimmte Teil des Apparates bis zu dem Harnröhrenabschnitte, den man erreichen will, vor jeder Verunreinigung geschützt bleibt. Der Apparat kann über diesen Urethralabschnitt hinweg geschoben werden, während die angebrachten gespreizten Branchen die Wände der Harnröhre voneinander entfernen und so verhindern, daß das vom Apparate selbst eventuell mitgeführte Sekret bei seinem Durchgleiten durch den Urethrankanal das zur Gewinnung des Materials dienende äußerste Ende des Apparates verunreinigen kann. Es soll jetzt in Kürze eine Beschreibung der verschiedenen Teile des Apparates folgen.

Er besteht aus einer metallischen, cylindrischen, geradlinigen, 24 cm langen Kanüle, die der No. 18 der Charrièreschen Skala entspricht (Fig. 1); um die Tiefe bestimmen zu können, die der Apparat in der Urethra erreicht hat, ist sie in Centimeter eingeteilt. In dem inneren, hohlen Teile dieser Kanüle gleitet ein Tubus, der gleichfalls cylindrisch und hohl, aber um ca. 2 cm länger ist. Bei der Stellung, in welcher der Apparat in die Urethra eingeführt werden muß, ragt dieser zweite Tubus ca. 1 cm aus der äußeren Röhre hervor. Sein vorderes Ende besteht aus zwei ziemlich großen Branchen von löffelförmiger Gestalt, die bei vollkommener Annäherung aneinander eine olivenförmige Anschwellung bilden und so die Einführung des ganzen Apparates wesentlich erleichtern. Im Innern dieser olivenförmigen Anschwellung bleibt nun ein kleiner Raum, der von den inneren konkaven Wänden der Branchen begrenzt ist. Bei dieser Stellung passen die beiden kleinen Branchen so gut aufeinander, daß sie nur einen einzigen Körper bilden und so den von ihnen umschlossenen Raum vor jeglicher Berührung mit der Außenwelt bewahren. Das hintere Ende dieses zweiten Tubus endigt mit einem Schraubengewinde, an dem ein Metallring angebracht ist, der zur Verschiebung dieser Röhre in der anderen, äußeren dient. Der Ring ist nicht einfach unbeweglich, sondern mittels einer Schraube befestigt, damit man die verschiedenen Teile des Apparates auseinandernehmen kann. In dem Augenblicke, wo diese zweite (innere) Kanüle nach vorn vorgeschoben wird, entfernen sich die beiden löffelförmigen Endbranchen voneinander und spreizen sich.

Im Innern der zweiten Röhre gleitet ein Mandrin aus Platin, der ganz und gar hindurch geht und 5 cm länger als der Tubus ist. Das vordere Ende des Mandrin endigt in einem Löffel mit stumpfen Rändern, der zur Entnahme des Materials bestimmt ist.

Bei der Stellung, in welcher der Apparat in die Harnröhre eingeführt wird, ist dieses Ende in dem von den konkaven Wänden der beiden

1) Stanziale, R., Ueber eine neue Kanüle zum isolierten Aufsaugen des Sekretes der verschiedenen Teile der Urethra. (Atti della Società italiana di Dermatologia e sifilografia. 1899. p. 22.)



löffelförmigen Branchen der zweiten Kanüle gebildeten Hohlraume eingeschlossen. Das hintere Ende des Mandrin endigt ebenfalls mit einem Gewinde, auf das ein Metallknopf aufgeschraubt ist. Außerdem hat der Mandrin an seinem aus dem Tubus hervorragenden Teile einen Einschnitt, der zur Orientierung darüber dient, ob sein vorderes Ende sich in dem von den beiden Branchen gebildeten Hohlraume befindet, wenn dieselben vollkommen geschlossen sind.

Die Stellung, in der man den Apparat in die Harnröhre hineingleiten läßt, ist also die schon erwähnte, d. h. der zweite Tubus ist mittels einer Stellschraube in der äußeren Kanüle befestigt, seine beiden, 1 cm herausragenden, löffelförmigen Branchen sind vollkommen geschlossen und bilden so die olivenförmige Anschwellung und der Mandrin liegt mit seinem vorderen Ende in dem Hohlraum dieser Anschwellung; der Einschnitt gibt die richtige Lage an. In dieser Weise bietet die Einführung des Apparates keine Schwierigkeiten und unterscheidet sich nicht von einer gewöhnlichen Sondierung. Das Ganze kann in seinen einzelnen Teilen direkt in der Flamme sterilisiert werden. Das zur Aufnahme des Materials bestimmte Ende des Mandrin ist ebenfalls sterilisiert, gut in dem erwähnten Hohlraume geschützt und kann so bis in die gewünschte Tiefe der Urethra gelangen, ohne mit den Wänden derselben in Berührung gekommen zu sein.

Kurz bevor man den Punkt der Urethralschleimhaut erreicht hat, von dem man das Material entnehmen will — über die Lage dieses Punktes ist man durch die auf der äußeren Kanüle angebrachte Centimeter-einteilung orientiert — nimmt man folgendes Manöver vor: Der Operateur lockert die Schraube, welche die innere Röhre an der äußeren Kanüle befestigt, übergibt letztere einem Assistenten zum Festhalten und schiebt nun selbst den inneren Tubus vorsichtig nach vorn. Bei dieser Bewegung teilt sich die olivenförmige Anschwellung in die beiden stählernen Branchen, diese spreizen sich, drängen die Urethralwände aus einander und machen so dem Mandrin den Zugang frei. So gelangt dieser beim Vorwärtsschieben vollkommen steril an den gewünschten Punkt; man braucht dann nur

Fig. 1.

noch mit ihm drehende Bewegungen auszuführen und die Aufnahme von Untersuchungsmaterial ist rasch gemacht. Dann zieht man den Mandrin bis zu dem durch den oberen Einschnitt bezeichneten Punkte zurück, bei welcher Stellung sein vorderes mit dem Material beladenes Ende von den beiden Branchen immer geschützt ist. Schließlich schiebt man auch die innere Röhre wieder zurück, wodurch die beiden Branchen sich wieder aufeinander legen und hermetisch den inneren Raum abschließen, in welchem sich das nun mit dem betreffenden Material beladene Ende des Mandrin findet. Darauf befestigt man mittels der Schraube die innere Röhre wieder an der äußeren Kanüle und zieht den Apparat aus der Urethra in derselben Stellung, wie man ihn eingeführt hat, wieder heraus.

Außerhalb der Urethra wiederholt man dieselben Operationen wie innerhalb derselben; man hat jetzt einen starken mit einem Löffel endigenden Platindraht zur Verimpfung des gewonnenen Materials auf Nährböden zur Verfügung und geht nun in derselben Weise wie bei gewöhnlichen bakteriologischen Untersuchungen vor.

Um mich zu vergewissern, daß der Apparat dem von mir verfolgten Zwecke auch wirklich entspricht, suchte ich experimentell den Vorgang, der sich im Urethralkanal in dem Augenblicke der Materialentnahme abspielt, darzustellen. Ich nahm hierzu einen Kautschukschlauch mit dünnen Wänden von 6 mm Durchmesser, sterilisierte ihn in kochendem Wasser und verschloß ihn dann an einem Ende mit einer Klemme. Dann füllte ich ihn mit der Bouillonkultur eines farbstoffbildenden Mikroorganismus und entleerte ihn wieder durch Kompression seiner Wände, so daß er seiner ganzen Länge nach mit bakterienhaltigem Material bestrichen war. In den so präparierten Kautschukschlauch wurde dann der sterilisierte Apparat eingeführt und ungefähr eine Stunde lang darin belassen; nach dem Herausziehen wurde dann das Platinende des Mandrin auf gewöhnlichem schrägen Agar breit abgestrichen. Hierbei ergab sich, daß alle in dieser Weise ausgeführten Impfungen vollkommen steril blieben.

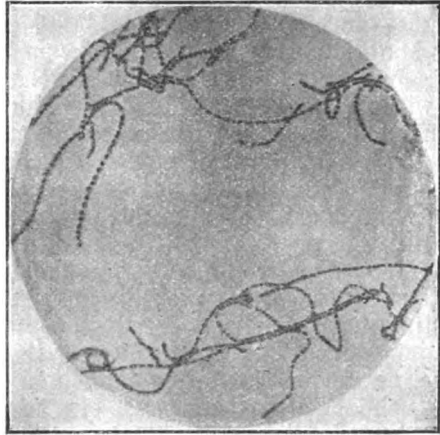


Fig. 2.



Fig. 3.

Eine andere Probe wurde von mir in folgender Weise angestellt. Ein anderes Kautschukrohr suchte ich an zwei verschiedenen Stellen mit je einer Species eines chromogenen Mikroorganismus zu bestreichen. Zu diesem Zwecke setzte ich in der Mitte des Kautschukrohres eine Klemme an, goß in die beiden entgegengesetzten Enden die beiden verschiedenen Bakterienkulturen und entleerte ihn wieder in der oben angegebenen Weise. Nach Abnahme der Klemme wurde der Apparat in das Rohr eingeführt und, nachdem er das Zentrum passiert hatte, entnahm man mit dem Löffel des Mandrin mit dem gewöhnlichen Manöver das Material, das an den weiter vom Zentrum entfernten Wänden haftete. Bei der darauf vorgenommenen Verimpfung des Materials auf Nährböden entwickelte sich dann diejenige Bakterienspecies, die man an der betreffenden Stelle des Rohres aufgetragen hatte.

Dieses Manöver ist von mir mehrmals, auch in umgekehrtem Sinne, wiederholt worden, und immer habe ich die Kultur desjenigen chromogenen Mikroorganismus erhalten, den ich mit dem Ende des Mandrin aufsuchen wollte.

Um jeden Zweifel an der Vollkommenheit der Funktion des Apparates zu beseitigen, steckte ich ihn mit seinem ganzen zur Materialaufnahme bestimmten Teile eine gewisse Zeit lang in eine Bouillonkultur eines chromogenen Mikroorganismus. Die hierauf vorgenommenen Verimpfungen auf Nährmedien blieben vollkommen steril.

Schließlich hat mir noch ein anderes ziemlich einfaches Mittel den Beweis geliefert, daß der Apparat sehr gut funktioniert. Das Ende des Apparates, das zum Durchgleiten durch die Harnröhre bestimmt ist, steckte ich in eine Farbstofflösung; schob ich nun nach der Herausnahme des Apparates aus der Flüssigkeit den Mandrin mit dem üblichen Manöver heraus, so konnte man an ihm keine Spur der Farbstofflösung bemerken.

Nachdem ich mich so von der präzisen Funktion des Apparates überzeugt hatte, nahm ich meine Untersuchungen in Angriff.

Ich wählte Individuen, welche früher niemals an irgend einer Entzündung der Urethra gelitten hatten, und stellte außerdem vor jeder Beobachtung bei jedem einzelnen den vollkommen normalen Zustand der Harnröhre fest. Die Zahl der Individuen, die den Gegenstand meiner Untersuchung bildeten, betrug 27, und zwar waren alle Patienten meiner Poliklinik, die an Krankheiten litten, die für die Urethralschleimhaut ohne jede Bedeutung waren.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Ist das Wutvirus auf Frösche übertragbar?

[Mitteilung aus dem Institute für allgem. Pathologie und Therapie
der kgl. ungar. F. J.-Universität Kolozsvár.]

Von Prof. Dr. Joseph v. Lóte.

Die Fachliteratur enthält kaum einige Daten über die Möglichkeit der Uebertragung des Wutvirus auf Frösche. Babes¹⁾ kam nach seinen experimentellen Untersuchungen mit verschiedenen Tierspecies zu dem Schluß, daß der Frosch nach subduraler Infektion des fixen Virus sich auch noch dann immun erwies, wenn er bei 30—34° C gehalten wurde und monatelang lebte (p. 574). Hingegen kam Högyes²⁾ mit seinen Untersuchungen zu dem Resultate, daß das Wutvirus von Warmblütern auf Frösche übertragbar ist. Die ersten Impfungen auf Frösche geschahen am 15. Jan. 1886 aus der 3. Passage einer Serie von Lyssa humana. Von den infizierten 22 Fröschen gingen am 9.—31. Tage 6 zu Grunde, die übrigen waren am 52. Tage noch am Leben. Die ersteren benützte Högyes zu einer frischen Serie und gelangte binnen 3 Monaten schon zur zwölften Passage. In den späteren (3.—4.) Passagen geschahen auch Uebertragungen von Kaninchen auf Frösche und von Fröschen auf Frösche. Von den Infizierten gingen die meisten am 3.—18. Tage zu Grunde. Das Stadium morbi dauerte im allgemeinen von einigen Stunden bis zu einem halben Tage.

Neuestens machte P. Remlinger³⁾ die Erfahrung, daß der Frosch auch noch dann immun bleibt, wenn er bei der Temperatur der Warmblüter gehalten wurde. Galli-Valerio⁴⁾ infizierte am 28. Febr. 1905 mit Virus fixe eine *Rana temporaria* und eine *Rana esculenta* intraokulär. Letztere lebte noch am 4. Juli 1905 nach 126 Tagen; die vorige tötete er am 15. Tage nach der Infektion und infizierte mit ihrer Markemulsion ein Meerschweinchen subdural. Das Meerschweinchen zeigte gar keine Erscheinungen.

Dies ist alles, was ich aus der neueren Literatur über die Wut der Frösche herausfinden konnte, und wie es ersichtlich ist, sind auch diese paar Daten einander widersprechend. Gerade dies bewog mich dazu, mit meinen Untersuchungen zur Klärung dieser Frage beizutragen.

Die ersten Impfungen geschahen am 13. Dez. 1902 aus dem Mark eines Kaninchens, welches die 26. Passage einer aus einem Hunde am 7. Jan. 1902 begonnenen Serie war. Es wurden 2 *Ranae esculentae* und 1 *Rana temporaria* subdural infiziert. Aus der Erfahrung, daß die verletzten Frösche sich im Wasser leicht infizieren, hielten wir alle Maßregeln vor Augen, diese Gefahr zu umgehen. Die eine *Rana esculenta* ging durch einen Unfall vor der Zeit zu Grunde. Die *Rana temporaria* ging am 238. Tage, den 8. Aug. 1903, zu Grunde. Es wurden aus ihrem Mark und Blute Aussaaten auf Agar-Agar angelegt, um zu sehen, ob sie nicht an einer fremden Infektion zu Grunde ging, deren Mikrobe auf den gewöhnlichen Nährböden gedeiht. Dieses Verfahren wiederholen wir in jedem Falle, wenn wir mit Lyssauntersuchungen

1) Babes, Virchows Archiv. 1887.

2) Högyes, Matematikai és természettudományi értesítő. IV.

3) Remlinger, P., Bulletin de l'Institut Pasteur. 1905. p. 118.

4) Galli-Valerio, Centralbl. f. Bakt. etc. Orig. Bd. XL. p. 197 u. 318.

arbeiten, und halten nur diejenigen Fälle für rein, aus denen keine Kultur zu erzielen ist. Die Aussaat aus diesem Frosche blieb steril. Es ist zweifellos, daß er nicht an einer bei den Fröschen vorkommenden Infektion zu Grunde ging, doch haben wir keine Beweise dafür, daß die Wut hier als Ursache zu betrachten sei. Die zweite *Rana esculenta* ging am 465. Tage, am 23. März 1904, im höchsten Maße abgemagert, zu Grunde. Bei der Sektion war noch eine schwache Herztätigkeit vorhanden. Die Organe waren selbstverständlich fast ganz anämisch. Eine fremde Infektion war ausgeschlossen. Um zu erfahren, ob dieser Frosch an Lyssa zu Grunde ging, wurden 2 Meerschweinchen aus seinem Mark infiziert. Beide bekamen eine charakteristische Wut, welche das eine den 24., das andere den 26. Tag tötete. Aus dem letzteren wurde eine Serie von 10 Passagen weitergeführt. Alle gingen unter den typischen Erscheinungen der Wut in 14–52 Tagen ein, die meisten in 26 bis 52 Tagen. Inzwischen wurden auch einige Kaninchen aus den verschiedenen Meerschweinchenpassagen und aus einem eingegangenen Kaninchen infiziert. Von den letzteren gingen 5 zu Grunde; die kürzeste Lebensdauer war 27, die längste 260 Tage. Von den noch am Leben gebliebenen 3 Kaninchen erreichten zwei am 5. Okt., das dritte am 16. Nov. 1905 die Jahreswende ihrer Infektion und leben noch heute.

In einer zweiten Serie wurden 15 *Ranae esculentae* und 5 *Ranae temporariae* aus der 29. Passage derselben Kaninchenserie infiziert. Diese gingen aber alle an einer fremden Infektion zu Grunde, ausgenommen von zwei, aus denen aber keine Meerschweinchen geimpft wurden, daher wir auch die Wut als Todesursache in diesen Fällen nicht annehmen wollen.

In einer dritten Serie wurden ebenfalls aus der vorigen Kaninchenserie (53. Passage) 16 *Ranae esculentae* und 4 *Ranae temporariae* am 29. Dez. 1903 infiziert. Von diesen gingen 12 vorzeitig an einer fremden Infektion zu Grunde, dagegen erlagen 5 an typischer Wut, ohne jede fremde Infektion, und zwar am 9. Juni, 8. Juli, 6., 13. Aug. und 7. Okt. 1904, d. h. den 162., 191., 220., 227. resp. 282. Tag. Von den letzteren wurde je 1 Meerschweinchen und 1 Kaninchen infiziert. Die Meerschweinchen gingen den 37., 47., 40., 40. resp. 10. Tag an typischer Wut ein, gleichfalls die 3 ersten Kaninchen den 155., 205. resp. 99. Tag. Das vierte ist derzeit noch am Leben, es erreichte am 13. Aug. 1905 die Jahreswende seiner Infektion, es ist aber noch nicht außer Gefahr. Das letzte Kaninchen traf vorzeitig ein Unfall. Die 3 anderen Frösche gingen den 30. Mai, 11. Juni resp. 3. Sept. 1904, d. h. den 152., 164. resp. 248. Tag zu Grunde. Es war aber auch eine fremde Infektion dabei, dennoch gingen die aus dem ersten infizierten 2 Meerschweinchen den 26. resp. 44. Tag, das aus dem zweiten infizierte Meerschweinchen den 30., das aus dem dritten den 29. Tag an typischer, reiner Wut zu Grunde, gleichfalls das Kaninchen des zweiten Frosches den 206. Tag. Die Kaninchen der anderen 2 Frösche sind noch am Leben.

Die vierte Serie stammt ebenfalls aus der vorigen Kaninchenserie (77. Passage), aus welcher am 24. Okt. 1904 15 *Ranae esculentae* und 5 *Ranae temporariae* infiziert wurden. Diese gingen alle zu Grunde, und zwar 6 vorzeitig: 1 durch Unfall und 5 an fremder Infektion. Von den gebliebenen ging eines am 14. Aug. 1905, den 294. Tag, an reiner Wut ein. Das aus diesem infizierte Meerschweinchen erkrankte am 8. Sept. 1905, den 25. Tag, an typischer Wut und verendete am 13. Sept.,

nach 30 Tagen; das Kaninchen ging am 4. Jan. 1906, den 143. Tag, ebenfalls an typischer Wut zu Grunde. Das von dem am 4. Juli 1905, den 253. Tag, an gemischter Infektion eingegangenen Frosche infizierte Meerschweinchen verendete am 31. Tage an typischer Wut, das von demselben Frosche infizierte Kaninchen ist noch am Leben, ebenso auch das Kaninchen, welches aus dem am 9. Aug. zu Grunde gegangenen Frosche infiziert wurde. Das Kaninchen, welches aus dem am 15. Aug. unter denselben Verhältnissen eingegangenen Frosche infiziert wurde, erlag infolge eines Unfalles. Ihre Meerschweinchen erkrankten hingegen am 25. resp. 24. Tage an typischer Wut und verendeten am 34. resp. 33. Tage. Am 7. Sept. 1905 verendete ein anderer Frosch an typischer, reiner Wut den 318. Tag. Von den aus diesem infizierten Kontrolltieren erlag das Meerschweinchen am 31., das Kaninchen am 194. Tage unter den typischen Erscheinungen der Wut. Der am 24. Sept. 1905, den 335. Tag, eingegangene Frosch war frei von einer fremden Infektion, ebenfalls die am 24., 28. Sept., 8. (2 Frösche), 16. Okt., 9., 12., 13. Nov. und 18. Dez. 1905 verendeten Frösche. Die aus diesen infizierten Meerschweinchen gingen ebenfalls unter den typischen Erscheinungen der Wut ein nach 30, 36, 31, 34, 30, 26, 25, 25 und 30 Tagen. Es erkrankten auch an typischer Wut die Kaninchen der Frösche No. 12, 13, 16 und 17 nach 28, 112, 62 resp. 54 Tagen, die übrigen Kaninchen leben noch.

Die fünfte Serie wurde am 8. Nov. 1904 aus der 20. Passage einer aus einem Hunde am 13. März 1904 begonnenen Serie angefangen. Es wurden aus dieser 10 *Ranae esculentae* infiziert. Von diesen ging der eine Frosch schon am 17. Tage an einer fremden Infektion zu Grunde, 8 Frösche bekamen eine typische, reine Wut, und zwar am 26. Juni, 19. Juli, 10., 14., 19. Aug., 23., 28. Sept. resp. 21. Okt. 1905, d. h. nach 230, 253, 275, 279, 284, 319, 324 resp. 347 Tagen. Die aus diesen geimpften Meerschweinchen gingen unter den typischen Erscheinungen der Wut nach 32, 35, 35, 33, 35, 35, 28 resp. 31 Tagen ein. Die zur gleichen Zeit aus diesen Fröschen infizierten Kaninchen leben noch, mit Ausnahme eines, das aus dem Frosche No. 7 infiziert wurde, und welches nach 107 Tagen an typischer Wut einging¹⁾. Im 9. Frosche, welcher am 19. Aug. 1905 einging, konnten wir auch eine fremde Infektion nachweisen, dennoch wurde aus demselben 1 Meerschweinchen und 1 Kaninchen infiziert, von denen das erstere nach 41 Tagen an typischer Wut zu Grunde ging, das Kaninchen ist aber noch am Leben.

Die sechste Serie stammt aus der 3. Frosch-Serie. Aus dem letzten Frosche, welcher an reiner Wut einging, wurden am 7. Okt. 1904 10 *Ranae esculentae* infiziert. Von diesen ist der eine verloren gegangen, von den übrigen erlagen 8 an reiner Wut, und zwar am 6. Juli, 4., 18., 28. Aug., 6., 7., 24. Sept. und 11. Dez. 1905, d. h. nach 272, 301, 315, 325, 334, 335, 352 resp. 428 Tagen. Die aus diesen infizierten Meerschweinchen erlagen am 31., 36., 32., 29., 32., 33., 29. resp. 12. Tage an typischer Wut. In dem am 1. Sept. 1905 zu Grunde gegangenen Frosche konnte auch eine fremde Infektion nachgewiesen werden, dennoch wurde aus ihm 1 Meerschweinchen und 1 Kaninchen geimpft. Das Meerschweinchen bekam die Wut nach 32 Tagen, das Kaninchen ist noch am Leben.

1) Das Kaninchen, welches aus dem Frosche No. 5 am 14. Aug. 1905 subdural infiziert wurde, ging am 28. Mai 1906 an typischer Wut zu Grunde.

Nach diesen wurden also in 6 Serien im ganzen 83 Frösche infiziert, und zwar 73 aus solchen Warmblütern, die an typischer Wut erlagen, und 10 aus einem an reiner Wut eingegangenen Frosche. Aus der ersteren Gruppe gingen vorzeitig zu Grunde: wegen Unfall 2, infolge vorzeitiger Infektion 36, an reiner Wut 28, an gemischter Infektion 7. Die Lebensdauer derjenigen, die an reiner Wut eingingen, war 162—465, am meisten 200—300 Tage; derjenigen, die an gemischter Infektion zu Grunde gingen, 152—328, am meisten wieder 200—300 Tage. Von den 28 an reiner Wut eingegangenen wurde aus 25 je 1 Meerschweinchen und 1 Kaninchen infiziert, aus der 1. Serie wurden sogar Passageimpfungen (1.—10.) unternommen. Die aus den Fröschen geimpften Meerschweinchen gingen alle an reiner Wut zu Grunde, und zwar in 10—47, am meisten in 30—40 Tagen.

Die aus den an gemischter Infektion eingegangenen Fröschen infizierten Meerschweinchen gingen auch alle an reiner Wut ein in 26—44, am meisten in 30—40 Tagen.

Es wurden, wie schon erwähnt, auch Kaninchen infiziert, und zwar sowohl aus den an reiner Wut, als auch an gemischter Infektion eingegangenen Fröschen. Von diesen erlagen an Wut 12, und zwar in 27—260 Tagen, aber auch die anderen sind noch nicht außer Gefaß.

Die sechste Serie ist die 2. Passage einer Froschserie. Von den infizierten 10 Fröschen ist der eine gleich im Anfang verloren gegangen. Von den übrigen erlagen 8 an reiner Wut in 272—428 Tagen, in einem konnten wir nach dem am 328. Tage eingetretenen Tode fremde Bakterien nachweisen. Es wurden aus allen je 1 Meerschweinchen und 1 Kaninchen infiziert. Die Meerschweinchen gingen, wie schon erwähnt, alle an reiner Wut zu Grunde, ja sogar das Kaninchen des Frosches No. 4 nach 158 Tagen.

Aus dieser Zusammenstellung ist zu ersehen, daß die Meerschweinchen, welche aus solchen Fröschen infiziert wurden, die mit aus Warmblütern stammendem Wutvirus geimpft waren, alle an reiner Wut eingingen, ebenfalls von den Kaninchen 12. Die aus den an gemischter Infektion eingegangenen Fröschen infizierten Meerschweinchen bekamen auch alle eine reine Wut in derselben Zeit wie die vorigen. Auch diejenigen Meerschweinchen erlagen an reiner Wut, die aus der zweiten Passage der Froschserie infiziert wurden.

Aus all diesem kann man mit Recht den allgemeinen Schluß ziehen, daß die Wut von den Warmblütern auf Frösche, von den Fröschen auf Frösche, gleichfalls von den Fröschen auf Warmblüter zu übertragen ist.

Aus den oben angeführten Daten ist gleichfalls zu ersehen, daß es nicht leicht ist, die Wut auf den Frosch zu übertragen, da dieses Tier sehr leicht eine fremde Infektion bekommt. Selbstverständlich ist die Gefahr einer fremden Infektion am größten bis zur Heilung der Hautwunde, was in 1—2 Monaten geschieht mit kleinerer oder größerer Nekrose. Die Heilung wird aber mit der Zeit so komplett, daß auch die Pigmentierung wieder vollständig hergestellt wird und von außen nichts zeigt, wo die Wunde war. Aber eine fremde Infektion kann auch später eintreten, wahrscheinlich dann, wenn der von der Wutkrankheit geschwächte Frosch seine letzten Tage lebt, wenn aber der aus ihm infizierte Warmblüter gegen diese Infektion refraktär ist, so sind bei

ihm die Symptome der Froschwut doch wahrnehmbar, wie dies aus den erwähnten Versuchen ersichtlich ist.

Als Hauptcharakter der Froschwut ist der lange Verlauf derselben am auffälligsten: Den angeführten Daten nach tritt der Tod der Frösche in 162—465 Tagen ein. Als konstantes Symptom müssen wir die auffällig große Abmagerung und die große Anämie betrachten. Der Frosch ist fast zu einer Gelse zusammengeschrumpft mit total anämischen Organen. Die auf die hochgradige Irritation des Zentralnervensystems hinweisende Reflexstarre und klonischen Krämpfe wurden nur in einem Falle beobachtet 3 Tage hindurch an einem Frosche der 5. Serie, den 169. Tag nach der Infektion beginnend (26. April 1905). 2 Wochen vor seinem Exitus erschienen wieder Irritationen kleineren Grades, die später dann in Paralyse übergingen. Das Stadium morbi der Wut wird im allgemeinen durch dieses Stadium paralyticum nebst der obengenannten großen Abmagerung charakterisiert. Die zur Kontrolle bei normaler Zimmertemperatur gehaltenen Frösche wurden nicht einmal annähernd so mager und schwach, als die mit Wut geimpften in ihrem letzten Stadium.

Bemerkenswerte Veränderungen erleidet das Wutvirus während der Passage durch den Frosch, was nach der Uebertragung auf Warmblüter ersichtlich wird. Der Verlauf der Krankheit wird auffallend lang, welcher Umstand auf der Abschwächung des Virus beruht. Diejenigen Kaninchen, aus denen die Frösche infiziert wurden, gingen den 13.—14. Tag ein, hingegen erlagen von aus den Fröschen infizierten Meerschweinchen nur einige den 10.—15. Tag, die überwiegende Mehrzahl erst nach dem 30. Tage, obwohl die Meerschweinchen weit empfänglicher sind als die Kaninchen. Bei den Kaninchen ist der Verlauf der Krankheit geradezu lang: meistens überleben sie auch den 150. Tag, es sind sogar diejenigen Fälle nicht rar, in welchen die Kaninchen, wie auch oben erwähnt, die Jahresfrist überleben. Und diese Erscheinung kann keinen Zweifel verursachen, nachdem unter gewissen Umständen auch nach der Impfung mit unverändertem Wutvirus sich der Verlauf der Krankheit, wie dies die exakten Untersuchungen von Daniel Konrádi¹⁾ beweisen, 174, sogar 570 Tage verziehen kann.

Zum Schluß will ich noch bemerken, daß Högyes in seiner oben erwähnten Mitteilung zur richtigen Schlußfolgerung gelangte, nur wird diese Konklusion durch seine Versuche nicht bewiesen. Er beweist weder, daß die in so kurzer Zeit eingegangenen Frösche nicht an einer fremden Infektion zu Grunde gingen, noch daß sie der Wut erlagen. Seine Frösche konnten an einer fremden Infektion noch vor der Heilung der Hautwunde zu Grunde gegangen sein, und während der kurzen Frist von 3 Monaten ist nicht nur die Ableitung einer Serie von 12 Passagen unmöglich, sondern auch noch die Beendigung der 1. Passage ist fraglich.

Die Ursache der Resultatlosigkeit der Versuche von Babes, Remlinger und Galli-Valerio ist wahrscheinlich darin zu suchen, daß sie ihre Beobachtungen nicht lange genug fortsetzten. Uebrigens kann, seiner Mitteilung nach, das Schicksal des einen Versuches von Galli-Valerio noch nicht für entschieden gehalten werden.

Kolozsvár, 30. Mai 1906.

1) Konrádi, Daniel, Centralbl. f. Bakt. etc. Orig. Bd. XXXIII. p. 389 und Bd. XXXVIII. p. 194.

Nachdruck verboten.

Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires).

4^e Mémoire.

La Syphilis.

Par le Dr. F. J. Bosc, Professeur à l'Université de Montpellier.

Avec 17 figures.

(Fortsetzung.)

II.

Histologie pathologique.

L'étude symptomatique nous a permis de considérer le chancre, les éléments éruptifs et en général tous les accidents nodulaires en diffus syphilitiques, comme des manifestations spécifiques de même valeur. L'étude histo-pathologique, qui suit, confirme ces données de la clinique: tous les accidents syphilitiques, quelque aspects morphologique qu'ils puissent revêtir, présentent les mêmes caractères généraux de structure et d'évolution mais avec des modalités histologiques en rapport avec la réaction d'éléments cellulaires identiques devant des virus de qualités différentes.

1^o Le chancre induré.

Nous l'étudierons d'abord à sa période d'état puis à chacune des phases de son évolution.

A. Le chancre, à sa période d'état, constitue une néoformation indurée, arrondie, développée vers la surface et dans la profondeur. Lorsqu'une ulcération se produit, se développant uniquement aux dépens de la néoplasie, le chancre apparaît formé par un anneau dur entouré par une zone de progression rouge sombre qui se limite assez brusquement des tissus voisins. Sur une coupe médiane, la surface de section est constituée par un tissu dense, finement granuleux, qui donne du suc au raclage et pénètre jusque dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Examen histologique. Le chancre est formé par une prolifération cellulaire pure, de type néoplasique, à la fois épithéliale et conjonctivo-vasculaire, qui s'est substituée au tissu primitif et qui, par sa densité, explique l'induration.

a) La prolifération épithéliale peut se présenter avec des aspects divers: parfois l'épithélium proliféré subit, sur toute la surface du chancre, une exfoliation qui laisse persister, au dessus de la partie conjonctive, une mince couche épithéliale d'aspect atrophique. Il n'existe pas dans ce cas d'ulcération proprement dite mais une simple exulcération. Le plus souvent (fig. 1) l'épithélium malpighien très activement proliféré, par division fréquemment karyokinétique non seulement au niveau de la couche bordante mais dans sa masse elle-même, envoie, dans la profondeur, des bourgeonnements en doigt de gant qui s'élargissent et qui, à mesure que l'on va vers le centre, se réunissent, pour former avec la couche malpighienne superficielle très épaisse, une nappe épithéliale étendue à grandes cellules claires parsemée de sphérules et même de globes épidermiques (33, 38, 42). Dans d'autres cas, lorsque l'induration a atteint son plus haut développement, la prolifération épithéliale présente des caractères qui la rapprochent encore davantage du cancer: de la partie profonde de la nappe malpighienne partent des traînées, des colonnes, des boyaux de cellules épithéliales qui peuvent pénétrer toute l'épaisseur de la néoformation conjonctive, se bifurquent, se renflent, se terminent par des pointes effilées ou des amas arrondis; ces tubes épithéliaux sont souvent difficiles à distinguer de la prolifération conjonctive, en raison de la petitesse de leurs cellules en prolifération active et de leur union intime avec cette dernière. Dans les cas de néoformation épithéliale intense il peut exister une ulcération qui s'est faite aux dépens de la nappe épithéliale complètement détruite, à

partir du centre sur une étendue variable, et aussi aux dépens de la néoformation conjonctive sous-jacente. L'ulcération progresse en profondeur par destruction des cellules de la prolifération conjonctivo-vasculaire et des cellules des bourgeonnements épithéliaux; elle progresse vers les bords grâce à la dégénérescence des cellules de la nappe malpighienne qui après avoir subi une hypertrophie claire progressive, entrent en plasmolyse, deviennent utriculaires, s'ouvrent les unes dans les autres et forment des cavités aréolaires qui se rejoignent tandis qu'une exfoliation lamelleuse désagrège, à la surface, les formations cornées plus ou moins épaisses. Comme la désagrégation des proliférations épithéliale et conjonctive est lente et que la couche cornée s'exfolie rapidement, le processus de résorption spontanée n'aboutit pas à la pustule ordinaire recouverte d'un toit résistant, comme la pustule de variole, mais bien à une ulcération nue à bords arrondis. Toutefois dans certains chancres, tels que les chancres croûteux, il s'agit bien d'une pustule vraie mais qui a la même structure que la pustule claveuse:

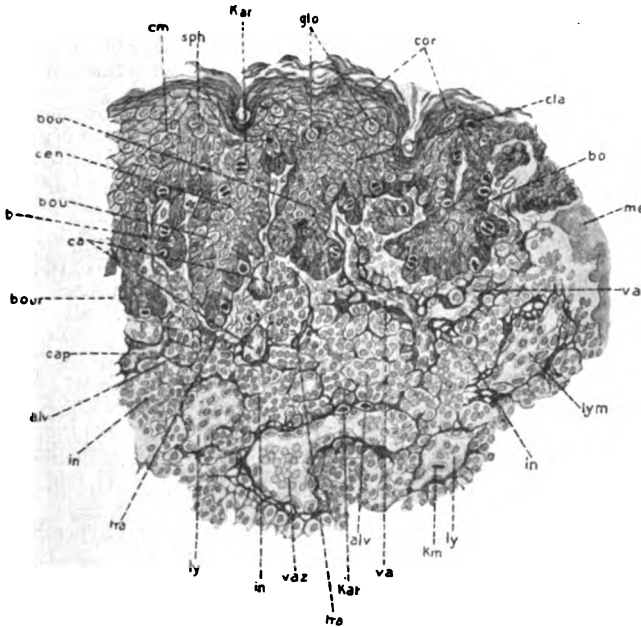


Figure 1. Coupe de chancre syphilitique; partie périphérique. *cla* prolifération épithéliale en épaisse nappe formée de cellules en hypertrophie claire (*cm*); *glo* globes épidermiques; *cor* couche cornée; *bo*, *bou* bourgeonnements épithéliaux dont les cellules centrales sont en hypertrophie claire; *bour* bourgeons épithéliaux profonds; *va* vaisseau sanguin avec endopérivascularite prononcée; *cap* capillaires de nouvelle formation; *lym*, *ly* vaisseaux lymphatiques; *kat* karyokinèse des cellules endothéliales; *in* infiltration cellulaire à disposition alvéolaire (*alv*).

le ramollissement et la désagrégation des néoformations épithéliale et conjonctive ont creusé une cavité au dessous d'une couche cornée molle épaisse qui s'applique sur son fond puis se recouvre d'une croûte due à de la sérosité qui la traverse et se concrète à la surface.

Les glandes de la peau, enveloppées par l'infiltration conjonctive, présentent une multiplication et une hypertrophie de leurs cellules épithéliales.

A un fort grossissement dans les parties épithéliales non encore ulcérées, les cellules de la partie moyenne de la couche de malpighi ont subi une hypertrophie claire qui gagne le centre des bourgeonnements profonds, tandis que vers la surface elles subissent une transformation kératohydrique avec desquamation lamelleuse. Les cellules de la couche bordante, les plus jeunes, sont formées par un protoplasma sombre à gros noyau riche en chromatine; elles présentent des figures nombreuses de karyokinèse le plus souvent désorientées, et comme certaines ont augmenté plus rapidement de volume, elles sont irrégulières et parfois très amincies par compression (fig. 2). En allant vers la surface les cellules subissent une hypertrophie rapide avec transformation

claire hyaline du protoplasma qui gonfle la membrane cellulaire et présentent un noyau augmenté de volume: nous avons appelé cet état hypertrophie claire et il est identique à celui que nous avons décrit pour la clavelée et la variole. En même temps que ces cellules augmentent de volume, leurs filaments étirés se rompent en partie, puis lorsque l'hypertrophie claire a atteint son maximum (hypertrophie claire colossale), les filaments de passage subissent en même temps que la membrane cellulaire une transformation kérato-colloïde. Toutes les cellules ne sont pas également atteintes et certaines deviennent énormes, globuleuses, refoulant les cellules voisines dont les unes complètement claires d'autres foncées en dégénérescence kérato-colloïde intense sont plus ou moins déformées et prennent des formes en croissant et s'orientent de façon à prendre une disposition imbriquée, en bulbe d'oignon constituant des sphérules épidermiques. Certaines cellules de ces sphérules, ou des cellules isolées peuvent subir une dégénérescence kérato-colloïde totale qui les transforme en blocs opaques. Les karyokinèses sont fréquentes et la cellule centrale d'une sphérule peut présenter une figure de mitose très nette. La plus grande partie des cellules en grande hypertrophie claire présentent une liquéfaction de la partie périnucléaire de leur hyaloplasma et dans cette zone périnucléaire on observe des inclusions de volume variable et sur lesquelles nous reviendrons plus tard. En allant vers la surface, la transformation kérato-colloïde de la partie périphérique de la cellule s'accroît et gagne la plus grande partie du protoplasme qui devient fibreux et sombre sauf dans sa partie moyenne renflée et claire (hypertrophie kérato-hydrique); d'autres cellules présentent une dégénérescence cornée totale, s'aplatissent pour se transformer en lamelles cornées. Au voisinage de l'ulcération, les grandes cellules claires au lieu de présenter un protoplasma hyalin, réfringent présentent un processus de plasmolyse manifeste avec arrondissement de leurs bords et perte de la presque totalité des filaments de passage, tandis que le noyau augmenté de volume, devient vésiculeux; parfois la même cellule épithéliale renferme deux et trois noyaux et prend l'aspect d'une cellule épithélioïde. Dans ces cellules en plasmolyse on peut trouver un nombre variable de petites inclusions, parfois un nombre considérable. La plasmolyse aboutit à la vacuolisation et à la transformation globuleuse de la cellule dans le liquide d'œdème et à son utriculisation par destruction granuleuse du spongioplasma et transformation cornée épaisse de la paroi. Il s'agit donc d'une dégénérescence granulo-aqueuse, comme dans la variole et la clavelée et, comme dans ces dernières, les cellules utriculisées s'ouvrent les unes dans les autres pour former des cavités irrégulières vésiculiformes qui forment les bords de l'ulcération. Toutes les cellules qui bordent l'ulcération sont utriculisées jusque à la surface, les cellules kérato-hydriques superficielles se dissocient rapidement de même que les lamelles cornées qui apparaissent comme macérées dans le liquide d'œdème. Dans les espaces intercellulaires dilatés par l'œdème, au voisinage de l'ulcération, et dans les petites vésiculations secondaires on trouve des débris hyperchromatiques homogènes qui offrent au premier abord l'aspect de polynucléaires; en réalité ces derniers sont peu abondants, même au niveau de l'ulcération où ils sont faciles à confondre avec des fragments nucléaires dégénérés ou des restes de protoplasma en dégénérescence colloïde. Dans tout le reste de la prolifération épithéliale on ne constate pas de leucocytes polynucléaires. Au niveau des proliférations épithéliales qui s'enfoncent dans la profondeur, à partir du fond de l'ulcération, sous forme de traînées, de boyaux, de pointes les cellules épithéliales de leur partie axiale subissent de la surface vers la profondeur et du centre vers les bords, une processus d'hypertrophie claire et de plasmolyse suivi de désintégration granulo-aqueuse, sans utriculisation en raison de la succulence plus grande des cellules. En effet les cellules des traînées épithéliales qui pénètrent jusque dans la profondeur de la prolifération conjonctive sont petites, avec des filaments de passage peu apparents et une forme très irrégulière de sorte qu'elles sont difficiles à distinguer des cellules conjonctives avoisinantes et qu'elles ressemblent beaucoup aux cellules malpighiennes des cancers épidermiques tubulés à prolifération active. Dans les chancres à marche rapide et par places, au lieu d'un processus ulcératif régulier comme celui que nous venons d'étudier, on peut observer une transformation colloïdale des cellules qui se dissocient et s'éliminent sous forme de masses irrégulièrement arrondies.

Au niveau des pointes et traînées profondes la basale a disparu et les cellules épithéliales sont en contact direct avec les cellules conjonctives et dans les parties renflées on peut observer toutes les transformations cellulaires qui constituent des globes épidermiques typiques. Unna a même observé des amas épithéliaux complètement isolés dans la néoformation conjonctive.

En somme, les lésions épithéliales du chancre présentent la série des modifications cellulaires que j'ai décrites dans la vaccine, la variole, la clavelée qui revêtent un type néoplasique tel qu'il existe à son degré le plus élevé dans le cancer.

b) La prolifération conjonctivo-vasculaire est formée par une large nappe cellulaire traversée de nombreux vaisseaux atteints d'endopérivasculite intense

et de travées fibreuses, et qui, pénétrant jusque dans le tissu cellulaire sous-cutané, autour des glandes sudoripares, se dissocie, à la périphérie en nodules d'infiltration.

La partie périphérique du chancre ou zone de progression est constituée, en effet, par des nodules de type embryonnaire réunis les uns aux autres, à travers les grosses travées du derme, par des traînées d'infiltration cellulaire lesquelles suivent la voie déjà tracée à travers le derme par les vaisseaux lymphatiques et sanguins. C'est autour d'un vaisseau lymphatique dilaté que se développent les foyers nodulaires les plus volumineux. Autour des capillaires sanguins du voisinage, il se produit également une infiltration embryonnaire mais elle est moins précoce et elle a son point de départ non dans le vaisseau, mais dans l'espace périvasculaire par propagation à ce dernier de l'infection périlymphatique, à travers les espaces interstitiels qui les séparent.

A mesure que l'on va vers le centre, l'infiltration s'accroît en étendue et forme nappe par réunion des foyers nodulaires disséminés, et en intensité par multiplication souvent karyokinétique de ses éléments. Elle pénètre d'abord les espaces interstitiels et dissocie les faisceaux dermiques en travées conjonctives à disposition alvéolaire, la paroi de l'alvéole étant parfois constituée, en partie par la gaine de périvasculite d'un vaisseau préexistant ou par la traînée de cellules fusiformes ou de cellules allongées à prolongements qui accompagnent les capillaires de nouvelle formation. Les cavités alvéolaires renferment des plasmazellen, des cellules à prolongements multiples et des cellules allongées, ces deux dernières formes étant plus ou moins anastomosées à la trame.

Dans la partie centrale du chancre, l'aspect alvéolaire devient plus vague. La prolifération cellulaire est formée surtout de plus plasmazellen et de grandes cellules, à prolongements délicats anastomosés, qui ont encore dissocié la trame conjonctive; celle-ci est formée de travées plus fines qui s'attachent à quelques restes de faisceaux dermiques (tra fig. 1),

au manchon de périvasculite des vaisseaux préexistants ou se perd dans les cellules fusiformes qui accompagnent les vaisseaux nouvellement formés. Cette trame se résout souvent en un réticulum plus fin qui présente sur son parcours de grosses cellules étoilées du type fibreux (cellules de la trame, *ret*, *tc* fig. 2), et dont les prolongements les plus fins s'anastomosent avec ceux des grandes cellules hypertrophiées de l'infiltration. C'est dans les mailles du réseau ainsi formé que se trouvent les plasmazellen.

Dans certains chancres on voit se développer, dès le début, à partir des capillaires de nouvelle formation et souvent aussi dans les amas cellulaires, un nombre plus ou moins grand de cellules jeunes ovalaires puis fusiformes, d'abord succulentes et non

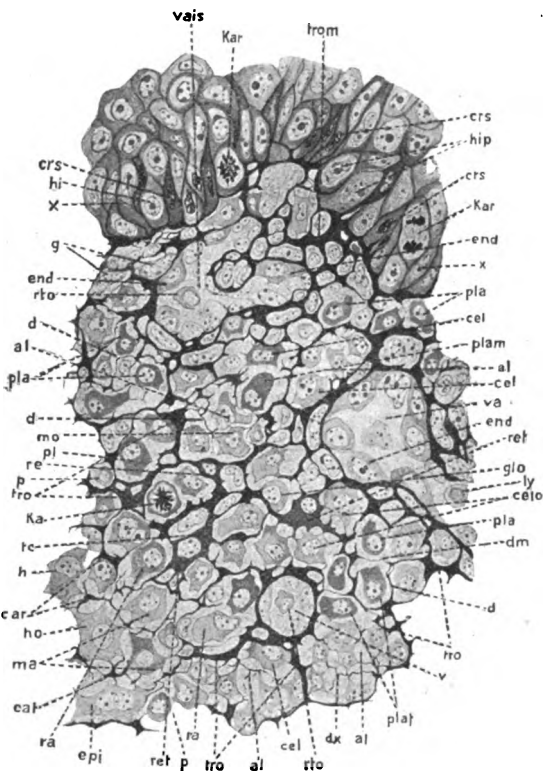


Figure 2. Coupe de chancre; partie voisine du centre. *crs* cellules épithéliales en prolifération; *hi*, *hip* cellules bordantes ayant abouti rapidement à l'hypertrophie demi-claire; *kar* cellule malpighienne en karyokinèse; *vais*, *va* vaisseau sanguin dont l'endothélium est proliféré et hypertrophié (*end*); *tro* travées conjonctives; *ret*, *tc* cellules de la trame; *dx*, *d* réticulum fin; *pl*, *pla*, *plam* Plasmazellen de volume variable; *ra* Plasmazellen de grande taille; *cel*, *cel* cellules à prolongements multiples qui peuvent devenir très volumineuses (*ho*) et prendre un aspect épithélioïde (*epi*); *ka* Plasmazellen en karyokinèse.

tassées, mais qui bientôt s'étirent davantage, prennent une structure dense et fibrillaire et évoluent nettement vers la forme adulte de la cellule conjonctive pour constituer des fibroblastes. Ces éléments peuvent se disposer en formations fasciculées autour d'amas de plasmazellen, comme centre, ou le long de vaisseaux sanguins. C'est dans les chancres à induration ligneuse que l'on constate cette évolution précoce d'une partie des cellules vers le type conjonctif adulte.

En somme, à une disposition nodulaire, à progression lymphatique, puis à une structure de type alvéolaire, fait suite une nappe étendue de prolifération cellulo-vasculaire qui réunit étroitement, en un tout, une prolifération à tendance fibrosante surtout périvasculaire et une infiltration embryonnaire à évolution hypertrophique.

A un fort grossissement, nous devons étudier la trame et les cellules d'infiltration:

1° La trame. Les quelques restes de faisceaux dermiques renferment, dans leurs espaces dilatés une ou deux cellules à gros noyau (*trou* fig. 2), représentant les cellules fixes de ces espaces en voie d'hypertrophie. De leurs bords dissociés partent les travées (*tro*, *tro* fig. 2) qui constituent la charpente essentielle du chancre et limitent les espaces alvéolaires (*al*, *al* fig. 2). Les cellules de la trame (*re*, *ret*, *ret* fig. 2) qui se trouvent sur le trajet des travées plus minces ont un protoplasma sec, fibrillaire et donnent plusieurs prolongements fins anastomosés avec les prolongements des cellules étoilées d'infiltration. On note aussi des traînées de cellules fusiformes qui suivent les capillaires de nouvelle formation: elles ont un protoplasma allongé, clair, succulent, des pointes courtes et un gros noyau, sauf dans les chancres ligneux où elles prennent une forme très allongée, constituent des fibroblastes typiques et deviennent ainsi partie constitutive de la trame. De même, tout autour de vaisseaux préexistants, les cellules à prolongements multiples, au lieu de subir l'hypertrophie claire des cellules d'infiltration, s'allongent le long de la paroi, se tassent et forment un manchon de cellules fibreuses qui devient la charpente la plus solide du centre de la néoformation syphilitique.

2° Les cellules d'infiltration. Elles sont constituées surtout par les grandes cellules à prolongements multiples et les plasmazellen et aussi par des cellules allongées,

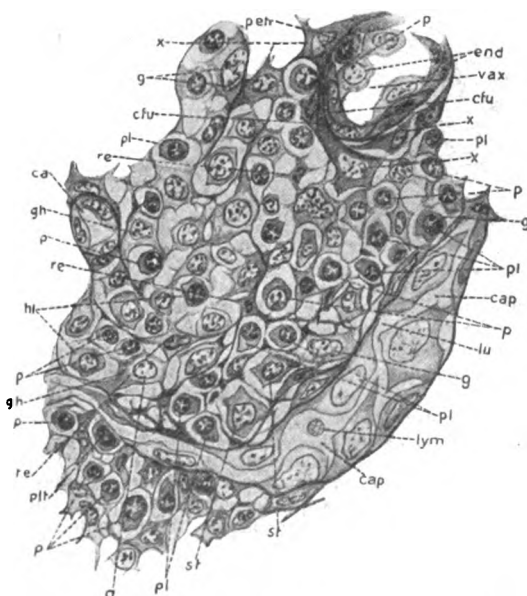


Figure 3. Coupe de chancre. *vax* vaisseau sanguin avec des lésions prononcées d'endo- (*end*) et de périvasculite (*cfu*, *x*) et infiltration de Plasmazellen (*petr*); *ca* capillaire de nouvelle formation; *cap* vaisseau lymphatique à endopérivasculite très marquée; *p*, *pl* Plasmazellen; *re* cellules du reticulum; *g*, *gh* cellules à prolongements multiples hypertrophiées; *st*, *st* grandes Plasmazellen.

des cellules fusiformes, des mastzellen et des éosinophiles. Les grandes cellules à prolongements sont des cellules à protoplasma clair, à gros noyau, à prolongements délicats qui s'anastomosent et forment des mailles plus ou moins fines (*cel*, *cel*, *h*, *ho* fig. 2; *g*, *gh* fig. 3; *a*, *a*, *ka* fig. 4). Ces cellules se multiplient par division directe mais aussi par karyokinèse (*k* fig. 4). Jeunes, elles présentent un protoplasma coloré et un noyau riche en chromatine; plus tard elles s'hypertrophient et présentent un protoplasma clair et réfringent. Les plus volumineuses subissent un processus de plasmolyse et de nucléolyse qui rend leur spongioplasma apparent et vésiculise le noyau; elles peuvent devenir globuleuses, perdre une partie de leurs prolongements dissociés dans le liquide d'œdème et se vacuoliser par désagrégation de leur spongioplasma. Au voisinage de l'ulcération, elles présentent une désagrégation totale consécutive à une dégénérescence granulo-aqueuse. On peut donner à ces cellules en hypertrophie claire volumineuse le nom de grandes cellules syphilitiques, par analogie complète avec les cellules que j'ai décrites

sous le nom de grandes cellules varioliques ou clavelleuses (46). Un certain nombre de ces cellules subissent une hypertrophie plus rapide et présentent deux ou trois gros noyaux de façon à former de véritables cellules épithélioïdes (*epi* fig. 2, *epi* fig. 4). Mais elles s'arrêtent en général à ce stade pour se vacuoliser et s'utriculiser et demeurent dispersées dans la néoformation sans se grouper en amas. On ne trouve que de très rares cellules géantes dans le chancre: elles n'apparaissent pas au centre d'un follicule mais comme la transformation d'une cellule épithélioïde isolée. Elles ne sont pas très grandes et ne renferment pas un grand nombre de noyaux; cependant certaines par leur volume, leurs pointes périphériques multiples et leurs noyaux nombreux disposés en couronne peuvent avoir la plus grande ressemblance avec la cellule géante tuberculeuse. Ces cellules à prolongements multiples qui s'hypertrophient et se vésiculisent et forment des nappes claires, en proliférant autour des vaisseaux deviennent fibreuses et se tassent pour former la zone résistante de périvascularite; dans les chancres ligneux, ces cellules peuvent subir aussi cette évolution fibroblastique en dehors des vaisseaux, mélangées de cellules fusiformes et de plasmazellen modifiées laissant penser qu'il existe entre ces diverses espèces cellulaires une étroite parenté.

Les plasmazellen sont les cellules d'infiltration les plus nombreuses et les plus caractéristiques. Elles constituent presque entièrement les foyers nodulaires périlymphatiques et les formations alvéolaires; dans la partie centrale du chancre elles remplissent les mailles du réticulum. Nombreuses et tassées elles sont une des causes essentielles de l'induration. Les plasmazellen se reproduisent par divisions directe et aussi par karyokinèse (*ka* fig. 2, *kapl* fig. 5). Les plus petites sont de volume d'un gros lymphocyte et présentent un gros noyau légèrement excentrique (*p*, *p*, *p* fig. 2, 3 et 4). Arrivées à maturité elles ont un diamètre de 8 à 12 μ , une forme irrégulièrement arrondie ou oblongue avec des bords ondulés et parfois pseudopodiques; ou bien elles s'arrondissent à leur pôle le plus volumineux et présentent de petites pointes au pôle opposé; il en résulte un aspect nettement amiboïde. Le noyau situé le plus souvent vers le pôle le plus volumineux renferme une chromatine abondante à disposition rayonnée (*pla*, *pl*, *plan*, *plam* fig. 2; *pl* fig. 3). Le protoplasma chromogène, prend fortement le bleu sauf autour du noyau où il demeure clair; il peut renfermer, surtout vers sa périphérie, des granulations de volume variable et fortement colorées. Ces plasmazellen peuvent présenter une augmentation considérable de volume avec tendance à prendre une forme plus arrondie, globuleuse, et à devenir de plus en plus claires. Certaines laissent apercevoir un réticulum spongioplasmiques très fin rendu apparent par un processus de plasmolyse (*ra* fig. 2) et dont les mailles sont vides ou contiennent une granulation. Il semble, d'après ces figures, que les granulations de plasmazellen mûres sont formées par de petits blocs de hyaloplasma qui au début de la plasmolyse se décolle des logettes de spongioplasma entre lesquelles il était comprimé tout d'abord. Le spongioplasma de plus en plus raréfié produit une transformation vacuolaire qui aboutit à une dégénérescence granulo-aqueuse de la cellule. Le noyau se déplace souvent vers le centre, augmente de volume, subit une nucléolyse progressive avec condensation de la chromatine, sous forme de boules aplaties contre sa membrane. Parfois les plasmazellen subissent rapidement une transformation vitreuse totale: le protoplasma devient clair, réfringent, prend l'éosine et le noyau homogénéisé se réduit à un petit bloc compact hyperchromatique.

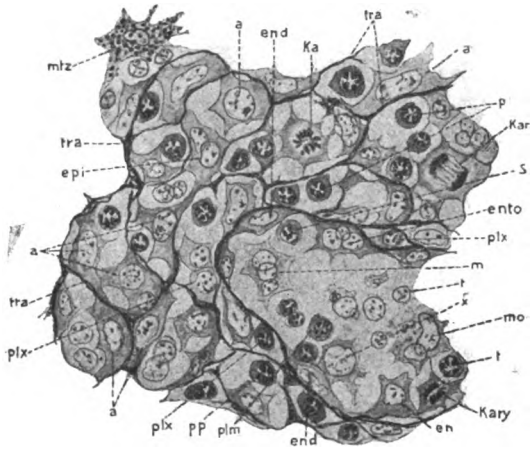


Figure 4. Coupe de chancre au niveau d'un vaisseau lymphatique. *end* cellules endothéliales du vaisseau lymphatique qui deviennent volumineuses (*en*), à prolongements multiples (*x*), prennent un aspect épithélioïde (*ento*) et se détachent (*m*, *mo*); *plm* Plasmazellen dans la lumière du lymphatique; *kary* cellule endothéliale en karyokinèse; *tra*, *tra* trame à disposition alvéolaire; *a*, *a* grandes cellules à prolongements multiples de l'infiltration, parfois à noyaux multiples (*epi*) ou en karyokinèse (*ka*); *p* Plasmazellen, qui vont infiltrer la paroi du lymphatique (*plx*); *mitz* Mastzellen.

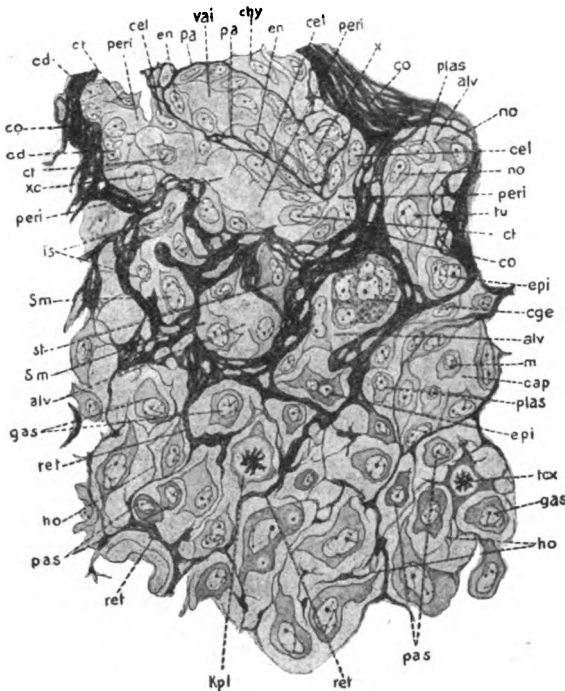


Figure 5. Chancre; zone de progression. *vai* vaisseau à endothélium proliféré (*en*) et dont l'espace lymphatique périvasculaire (*peri*) est rempli de cellules de nouvelle formation (*cel*, *xc*). La trame conjonctive (*co*) est dissociée par la prolifération des cellules fixes des espaces interstitiels (*s*, *st*); il se forme des alvéoles (*sm*, *alv*) dans lesquels les cellules se différencient en cellules à prolongements multiples et en Plasmazellen; *cge* cellule à noyaux multiples; *tcx* cellule à prolongements multiples en karyokinèse; *kpl* Plasmazellen en karyokinèse.

largement avec leurs prolongements épais. Dans les chancres ligneux, ces cellules s'étirent deviennent fibreuses avec des prolongements étirés et lamellaires; elles constituent des fibroblastes surtout nombreux le long des vaisseaux mais se disposant aussi concentriquement autour de foyers embryonnaires.

Les mastzellen sont assez nombreuses surtout au voisinage des vaisseaux, dans la zone de périvasculature; elles existent aussi dans les alvéoles (*mtz* fig. 4).

Les éosinophiles sont parfois abondants; ils siègent dans la lumière des vaisseaux et dans les alvéoles du voisinage.

En dehors de ces formes, on trouve de place en place, de très grandes cellules formées par une masse de protoplasma très délicate, finement granuleuse, à bords légèrement pseudopodiques; elles sont souvent en karyokinèse (*grc* fig. 2, *ka* fig. 6). Peut-être s'agit-il d'énormes plasmazellen en division ou bien de grands mononucléaires en division indirecte: leur protoplasma finement granuleux, leur rareté, leur présence dans la lumière de lymphatiques dilatés (*ka* fig. 6), permettent de s'arrêter à cette opinion. Les lymphocytes sont très rares et les polynucléaires sont absents dans la prolifération conjonctive sauf au voisinage de l'ulcération et à la surface de cette dernière.

Les vaisseaux. 1° Les vaisseaux lymphatiques forment le centre des foyers nodulaires de la zone d'extension du chancre et on les retrouve dans la nappe centrale sous forme de lumières très dilatées. Leur paroi est tapissée de cellules endothéliales hypertrophées: les unes ont conservé leur situation allongée sur la paroi (*end*, *end* fig. 5; *en*, *end* fig. 8), d'autres, de forme irrégulière, sont presque complètement libres dans la lumière du vaisseau (*en* fig. 4); certaines très augmentées de volume, avec des

Ces plasmazellen infiltrant le réticulum de la nappe centrale et les espaces alvéolaires; elles pénètrent en outre à travers les cellules du manchon de périvasculature (*plt*, *plt* fig. 3; *plx* fig. 4; *x* fig. 6), dans la paroi même des vaisseaux sanguins et lymphatiques, entre les cellules endothéliales, et on peut aussi les trouver libres dans la lumière des vaisseaux lymphatiques dilatés (*plm*, *tt* fig. 4; *rto* fig. 2; *pl*, *pl* fig. 6).

Les cellules ovalaires ou allongées sont nombreuses dans certains alvéoles et surtout quand il y a une compression prononcée: d'une épaisseur de 4 à 5 μ et d'une longueur de 10 à 15 μ elles sont formées par un protoplasma identique à celui des plasmazellen et d'un noyau rayonné, et à leurs deux pôles les bords sont irrégulièrement ondulés ou étirés en petites pointes. On trouve d'ailleurs des intermédiaires nombreux entre ces cellules et les plasmazellen typiques, de même qu'entre elles et les cellules fusiformes jeunes.

Un certain nombre de cellules fusiformes se détachent souvent du voisinage des capillaires de nouvelle formation pour se mélanger aux cellules étoilées et aux plasmazellen des alvéoles, dans le liquide d'œdème. Elles ont un protoplasma renflé, clair, succulent qui se continue

pointes nombreuses et de gros noyaux multiples tiennent encore à la paroi (*ento* fig. 4) ou sont complètement libres (*m*, *mo* fig. 4) et prennent l'aspect de volumineux macrophages. Entre ces cellules qui peuvent proliférer sur plusieurs rangs on peut trouver des plasmazellen (fig. 4) qui adhèrent parfois aux cellules endothéliales (*ce* fig. 6) et acquièrent un grand volume (*cel* fig. 6). Les cellules endothéliales se reproduisent fréquemment par karyokinèse (*kary* fig. 4) et leur accumulation jointe à leur hyperplasie peut entraîner l'obstruction partielle ou totale du vaisseau lymphatique (*lym* fig. 1, *cap* fig. 3). La paroi des vaisseaux lymphatiques est épaissie par formation d'un réticulum à mailles fines infiltrées de plasmazellen et de grandes cellules conjonctives à prolongements qui tendent à se tasser, de sorte que la zone périlymphatique est le point le plus actif de la néoformation cellulaire syphilitique (fig. 3 et 4).

Les vaisseaux sanguins sont très nombreux dans la partie conjonctive du chancre: aux vaisseaux préexistants s'ajoutent des vaisseaux de nouvelle formation qui parcourent le chancre dans tous les sens. Ces vaisseaux présentent immédiatement un processus très actif d'endopéricapillarite, à tendance oblitérante qui les rend très apparents et constitue un des traits caractéristiques des lésions syphilitiques. Les vaisseaux préexistants (*va*, *va* fig. 1; *vax* fig. 3) ont leur endothélium formé de cellules volumineuses, claires, à gros noyau, tantôt allongées sur la paroi, tantôt globuleuses et saillantes dans la lumière (*end* fig. 2) et par endroits elles peuvent former plusieurs rangs superposés. La paroi du vaisseau est épaissie; des cellules à prolongements multiples qui se sont orientées autour du vaisseau ont pris une forme de plus en plus allongée, avec un protoplasma sombre, une structure fibrillaire aboutissant à la formation de fibroblastes (*cfu*, *cfu* fig. 3) qui forment un manchon parfois très épais de périvascularite. Les cellules externes du manchon s'anastomosent avec les grandes cellules claires à prolongements multiples de l'infiltration. Des plasmazellen pénètrent dans cette zone de périvascularite et jusque dans la paroi et la lumière du vaisseau (*pltr* fig. 3). Les cellules endothéliales peuvent constituer de véritables cellules épithélioïdes qui obstruent la lumière et ces lésions combinées aux lésions périvasculariales avec infiltration de plasmazellen tendent à retrécir de plus en plus cette lumière et à amener l'oblitération partielle ou totale du conduit vasculaire. Ces lésions sont d'autant plus prononcées que le chancre présente une évolution ligneuse.

Les capillaires sanguins néoformés sont très nombreux et dirigés dans tous les sens. Leur endothélium est formé de très volumineuses cellules claires et ils présentent autour d'eux des cellules allongées ou fusiformes de type jeune, succulentes et claires, à gros noyau, et qui sont allongées contre leur paroi, ou qui s'en éloignent par une de leur extrémité pour former des pointes vasculaires nouvelles entre les cellules d'infiltration. Cette endopéricapillarite, avec infiltration de plasmazellen, s'accroît très rapidement et, dans les chancres fibreux, elle aboutit à un processus fibroblastique actif qui crée une zone très apparente de péricapillarite. Au voisinage de l'ulcération, les vaisseaux renferment un coagulum fibrineux qui augmente et détermine, mélangé aux cellules endothéliales, une oblitération complète par thrombose.

Ces lésions existent sur toute l'étendue des vaisseaux; elles sont diffuses mais avec des aspects variables suivant les points durs ou mous d'un chancre et suivant la qualité des chancres, succulents ou ligneux: tantôt à grandes cellules claires et peu tassées, tantôt à cellules fusiformes, tassées et d'allure sclérosante.

(Fortsetzung folgt.)

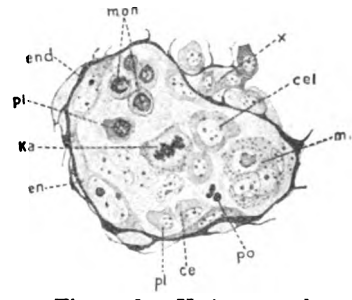


Figure 6. Vaisseau lymphatique, à cellules endothéliales volumineuses (*en*, *end*), à paroi infiltrée de Plasmazellen (*x*) et renfermant des Plasmazellen ordinaires (*pl*) ou hypertrophiées (*cel*), de grandes cellules multinucléées (*m*) et de grandes cellules en karyokinèse (*ka*); *po* polynucléaire; *ce* cellules endothéliales proliférées.

Nachdruck verboten.

Zur Kritik der *Spirochaete pallida* Schaud.

[Aus dem zoologischen Institute der königl. Universität Berlin
(Direktor: Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Fr. E. Schulze).]

Von Dr. **Theodor Saling**, Berlin.

Mit 2 Tafeln und 2 Textfiguren.

(Fortsetzung.)

Ich bin in der glücklichen Lage, diese Verhältnisse an einigen Präparaten demonstrieren zu können. In Fig. 1 gebe ich bei starker Vergrößerung einen Schnitt durch eine Roseolahaut wieder. Man sieht dort die Silberspirochäten in großer Zahl und in der allerverschiedensten Gestaltung liegen. Teils sind sie geradlinig, teils gebogen, bald mit engen Windungen versehen, bald mehr gestreckt verlaufend; auch zwei sich kreuzende Spiralen sind am unteren Rande des Bildes erkennbar. Betrachtet man in Fig. 2 dieselbe Stelle bei schwächerer Vergrößerung, so erscheinen die Spiralen bedeutend länger und im Konnex miteinander, da das schwächere System auch die in anderer Bildebene liegenden Verbindungslinien zum Ausdruck bringt, die vorher dem Auge verborgen waren. Das gleiche Verhalten kann ich an inneren Organen demonstrieren. Die Fig. 3 und 4 stellen Schnitte durch eineluetische menschliche Nebenniere dar. Bei stärkerer Vergrößerung (Fig. 3) sind wiederum die isolierten geschlängelten Fasern vorhanden, während sie schwach vergrößert auf Fig. 4 in enger Fühlung miteinander stehen. Bei direkter mikroskopischer Beobachtung zeigt sich dies alles ja um vieles deutlicher, und wenn man z. B. bei 1530facher Vergrößerung und bei ausgiebigster Verwendung der Mikrometerschraube eine Zeichnung von den in Frage stehenden Spiralen entwirft, so erhält man an einzelnen Stellen ein Bild, wie es in Fig. 5 von einem objektiven Zeichner dargestellt wurde, der nur bestrebt war, die Sachlage möglichst naturgetreu wiederzugeben. Während also an einigen Stellen die Silberspiralen eine isolierte Lagerung zeigen, sind dieselben Gebilde eventuell in einer benachbarten Partie untereinander verbunden. Sie erscheinen dann als Teile eines förmlichen Plexus. Den Silberspiralen, wie sie in Fig. 3 erscheinen, stelle ich zum Vergleiche die Fig. 6 gegenüber, die eine Nervenendfibrille aus der Nebenniere des Meerschweinchens darstellt. Die Aehnlichkeit ist eine so auffallende, daß ein Unterschied erst gewaltsam konstruiert werden muß.

Wenn sich also auch bei der photographischen Methode Schwierigkeiten ergeben und zuweilen die Deutlichkeit, namentlich bei Anwendung stärkerer Systeme, erheblich leidet, so habe ich doch die Herstellung von Photos vorgezogen, um das bei Zeichnungen sich gar zu leicht einschleichende subjektive Gefühl völlig auszuschließen. Gerade zur Klärung der Spirochätenfrage ist möglichste Korrektheit und Genauigkeit erforderlich, da ist es nicht getan mit dem Herauszeichnen einiger typischer Spiralen und dem Fortlassen anderer unbequemer Gebilde, da besitzen auch Uebersichtsbilder, wie sie Blaschko (6) auf seiner Tafel gibt, keinerlei Beweiskraft, sondern wirken bei der offensichtlichen Ungenauigkeit geradezu argwohnerregend.

Bei meinen Untersuchungen, von dem Gedanken ausgehend, daß die Silberspiralen — falls sie keine Parasiten, sondern irgendwelche Ge-

webselemente sind — sich auch im gesunden Gewebe zur Darstellung bringen lassen müßten, behandelte ich zunächst gesunde menschliche Organe. Um aber den Vorwurf zurückweisen zu können, daß ich unwissentlich doch luetisches Material zur Verfügung gehabt hätte, erstreckte ich meine Untersuchungen in der Hauptsache auf tierische Gewebe, und zwar verwendete ich Organe von gesunden Affen, vom Bären, Schwein, Kaninchen und Meerschweinchen. All diese Organe wurden genau nach Levaditis Vorschrift behandelt. Am besten zeigten sich die „Silberspirochäten“ an solchem Material, das bereits lange Zeit in Alkohol gelegen hatte, wie dies bei den Organen von Ursus und Cavia der Fall gewesen war. Sehr gute Resultate erzielte ich auch bei zwei Kaninchen, die erst 3 resp. 4 Tage nach dem Exitus zur Sektion gelangten. Die hier eingetretene Maceration war also durch Lockerung des Gewebes der Silberimprägnierung sehr förderlich gewesen. Aus demselben Grunde erweisen sich stark macerierte Gewebe Neugeborener günstiger für den „Spirochäten“-Nachweis als frisches Leichenmaterial. Auch eine künstliche Maceration durch Liegenlassen in der Leiche oder Anwendung des Sihlerschen Macerationsgemisches (beachte auch die im Stöhrschen Lehrbuche angeführten, der Nervenfärbung vorausgehenden Macerationsmethoden!) ist für die Silberimprägnierung der Gewebe sehr vorteilhaft. Dagegen hatte ich mancherlei Schwierigkeiten bei der Behandlung frisch konservierten Materials, wo einerseits die Schrumpfung zu wünschen übrig ließ, andererseits durch die Festigkeit des Gewebes dem Eindringen des Silbers ein erheblicher Widerstand entgegengesetzt zu werden schien, so daß die Launenhaftigkeit der Silbermethode hierbei so recht zum Ausdruck kam, und es zuweilen mehrfacher Wiederholung der Imprägnierung bedurfte, bis endlich ein gutes Präparat entstand.

Was die Deutung der Silberspiralen betrifft, so kommen hierbei — wie ich schon kurz andeutete — verschiedene Gewebeelemente in Betracht. Da ich mich später nur auf die Identifizierung der Silberspiralen mit feinsten Nervenendfibrillen beschränken werde, so möchte ich hier noch vorausschicken, daß unter Umständen auch andere Gewebefasern die Gestalt von Spiralen annehmen können. Zuweilen ist sogar die Unterscheidung, ob es sich um Nervelemente oder andersartige Fasern handelt, ganz unmöglich. So können sehr leicht mit Silber behandelte Zellgrenzen das Aussehen von Spiralen haben, wie die Fig. 7 und 8 erkennen lassen, die dem Werke Ranviers (45) entnommen sind. In Fig. 7 verlaufen die Zellgrenzen schwach spiralg, so daß, wenn die Kontinuität dieser Linien durch Ruptur oder stückweise Silberfärbung aufgehoben erscheint, das Bild von Spirochäten entstehen kann, die ziemlich gestreckt verlaufen. Die wellige Form der Zellgrenzen kann auch von jeweiligen Kontraktionszuständen des betreffenden Gewebes abhängig sein, worauf Muscatello (38) aufmerksam gemacht hat. Die zur Erläuterung dienenden Abbildungen reproduziere ich in Fig. 9, und zwar stellt die Partie B den Zellgrenzenverlauf in der Wandung der Harnblase eines Kaninchens bei straff gespanntem Epithel, die Partie A aber dieselben Verhältnisse bei zusammengeschrumpfter Wandung dar. In B sind also die Zellgrenzen gradlinig polygonal, in A stark gekräuselt. Sehr instruktiv ist auch die Abbildung, die Ranvier (45) von einem Zellgrenzenverlauf innerhalb eines Lymphgefäßes gibt (Fig. 8 meiner Tafel). Man braucht sich nur zu denken, daß die Silberimprägnierung sich unvollkommener gestaltet, so wird man „Spirochäten“ nicht nur in

reichster Zahl, sondern auch mit den denkbar schönsten Windungen in den Lymphgefäßen liegen sehen. Von Mucha und Scherber (37) wird übrigens die Möglichkeit einer Verwechselung der „Silberspirochäten“ mit solchen Grenzlinien zugestanden mit den Worten: „In manchen Präparaten steigerten sich die Schwierigkeiten des sicheren Erkennens dadurch, daß durch Tinktion der Zellgrenzen Bilder entstanden, die mehr oder weniger lebhaft an Spirochäten erinnerten.“ Auch feine elastische Fasern mögen — wenn auch weniger häufig — die Form von Spiralen annehmen können; mit Vorliebe scheinen dies jedoch inter- und intracelluläre Fasern zu tun. Es ist wohl Merks (35) Verdienst, zum erstenmal mit Silber derartige inter- und intracelluläre Spirallinien nachgewiesen zu haben.

Doch nun wollen wir auf die große Uebereinstimmung der in Frage stehenden Silberspiralen mit feinsten Nervenendfibrillen näher eingehen.

Nach den bis heute vorliegenden Berichten ist die mit Silber imprägnierte „Spirochäte“ beiluetischen Primär- und Sekundärinfektionen in allen Geweben sichtbar gemacht worden. In besonders auffälligen Mengen erscheint sie im Haut- und Bindegewebe, dann in verschiedenen inneren drüsigen Organen und nicht minder häufig im Gefäßsystem. Bei tertiären Erkrankungen ist man noch zu keinem entscheidenden Resultat gekommen. Im großen und ganzen fielen diesbezügliche Untersuchungen negativ aus. Nur Reuter (47) berichtet von einem Falle, wo es ihm im Lungengumma mit der Levaditi-Methode vorzüglich gelang, „Spirochäten“ in sehr großer Zahl zur Anschauung zu bringen! Bertarelli und Volpino (3) sprechen neuerdings die Vermutung aus, es könne sich in tertiären Läsionen eventuell um besondere Stadien der Spirochäte handeln, „in denen die typische Form gründlich verändert ist“, und denen man vielleicht den „Wert von Ruheformen“ zusprechen müßte. Sie meinen, vielleicht würden sich späterhin „kleine runde, bald schwarze, bald gelbe Körperchen“ als solche erweisen, „die in einigen Fällen sich konstant in den Lymphspalten oder innerhalb der Zellen vorfinden“. Da die Autoren dann aber selbst zugeben, daß auch „sehr ähnliche Körnchen in den gesunden Geweben vorgefunden werden“, so handelt es sich hier offenbar um Silberniederschläge.

Hier mögen gleich die Mitteilungen über sogenannte „Körnchen-spirochäten“ erwähnt werden, die sowohl bei unbehandelten Erkrankungen als auch in solchen Fällen aufgefunden wurden, wo sich der Kranke bereits einer Quecksilberkur unterzogen hatte. Man hat solche schwarz tingierten Körnchenreihen als „Zerfallsformen der Spirochäten“ zu deuten versucht. Allerdings verhalten sich Blaschko (6) und Buschke (10) mit Reserve, indem sie andeuten, daß die Körnchenketten auch Kunstprodukte sein könnten. Bei der Durchsicht meiner Präparate sind mir auch Stellen zu Gesicht gekommen, wo sich das Silber sowohl regellos wie auch in Form von Körnchenreihen niedergeschlagen hatte. In den meisten Fällen gewann ich jedoch den Eindruck, daß diese kurzen oder längeren Körnchenreihen oder -spiralen an den Verlauf feinsten Nervenendfibrillen gebunden sind, mit anderen Worten, daß sie häufig nichts anderes sind als Nervenendfäserchen mit sehr ausgeprägter, diskontinuierlicher Silberimprägnation. Meine Figur 10, die diese Eigentümlichkeit an der Pankreasdrüse eines Bären illustriert, zeigt neben stärkeren Nervenfasern, die sich kräuselten und fortlaufend mit Silber imbibierten, auch die feinen Nervenfäserchen in Gestalt von schwarzen Punktreihen. Dies eigentümliche Verhalten der Nerven dürfte wohl in chemischen

Ursachen seine Erklärung finden. Daß die Ablagerung des Silbers in Körnchenreihen schien sich dann besonders intensiv zu gestalten, wenn der Silberimprägnierung eine Konservierung des Gewebes mit Sublimat vorausgegangen war. Fortlaufend gefärbte Nervenästchen traten dann entweder gar nicht hervor oder waren doch nur auf sehr kurze Strecken hin zu verfolgen. Dieser Versuch scheint mir dafür eine Erklärung zu geben, daß man in Organen von Luetikern, die mit Quecksilber behandelt waren, die „Spirochäten“ entweder gar nicht nachweisen konnte oder nur in sehr kurzen Exemplaren resp. Körnchenreihen. Während nun Wechselmann und Loewenthal (60) aus solchen Befunden die Folgerung ziehen, daß die Quecksilbertherapie einen Zerfall der „Spirochäten“ bedinge, möchte ich lieber die Behauptung aufstellen, daß das Quecksilbersalz Nervenendfibrillen und andere faserige Elemente derart alteriert, daß sie für eine später erfolgende, durchgängige Silberimprägnierung ungeeignet werden.

Daß auch andere Gewebsbestandteile das Silber in Gestalt von Körnchenreihen aufnehmen können, ist auf einem Schnitte durch das Pankreas von Ursus (Fig. 11) ersichtlich. Deutlich hat sich das Silber hier auf Zellgrenzen in Punktreihen angeordnet. Ebenso lassen sehr häufig Erythrocyten längs ihrer Peripherie solche Silberkörnchen erkennen (Fig. 12). Es erhellt also, daß die Deutung der Körnchenreihen als „Zerfallsprodukte der Spirochäten“ nichts als eine unbegründete Hypothese ist.

Ich gehe nun auf eine genauere Besprechung der Befunde von „Silberspirochäten“ ein:

1. „*Pallida*“-Befunde im Haut- und Bindegewebe.

Da sich bereits früher bei Verwendung von Anilinfarbstoffen die Haut als Sitz von „Spirochäten“ erwiesen hatte, so stand zu erwarten, daß sie auch jetzt auf den Schnitten sichtbar wurden. So geschah es auch, nur erschienen sie mittels der Silbermethode in weit größeren Massen. Allerdings konstatierte man, daß die „*Pallidae*“ in der Haut nicht gleichmäßig verteilt waren, sondern in den tiefen Schichten des Stratum Malpighi am häufigsten lagen, während sie nach der Oberfläche zu verschwanden (Bertarelli und Volpino (3). Auch in der Textfigur von Blaschkos (6) letzter Arbeit ist diese Lagerung schematisch wiedergegeben. Derselben Ansicht sind Sobernheim und Tomaszewski (55), indem sie erwähnen, daß in den obersten Hautgeschaben wenig Spirochäten zu finden seien, daß diese dann aber in der mittleren Hautzone zahlreich seien, um in größerer Tiefe wieder an Zahl abzunehmen. Veillon und Girard (59) wollen auf Roseolahautschnitten ebenfalls die Schaudinnnschen Spirochäten nachgewiesen haben.

Außerdem sind die „Silberspirochäten“ in größter Zahl auch im subkutanen Bindegewebe nachgewiesen worden. Hier lagern sie so dicht, daß sie ein förmliches Stroma bilden, und zwar sollen sie — nach Blaschko (6) — immer in der Faserrichtung verlaufen und sich in Gewebslücken durchwinden, weil sie dort den geringsten Widerstand fänden. Auf Fig. 4 der Blaschkoschen Tafel ist diese Anordnung leicht ersichtlich, ja in Fig. 2 derselben Tafel sind „Spirochäten“ dargestellt, die, je nachdem die Bindegewebszüge quer oder schräg getroffen wurden, auch im Transversal- resp. Schrägschnitt erscheinen. Diese auffallende Anordnung in der Längsrichtung des Bindegewebes muß doch eigenartig berühren, denn wenn die Spiralen wirklich Parasiten wären

und im Bindegewebe — wie Blaschko annimmt — so überaus günstige Entwicklungs- und Ernährungsbedingungen fänden, so sollte man meinen, daß sich Spirochäten, wie andere Bakterien, in regellosester Weise ausbreiten würden, um den Nährboden recht gründlich und rasch auszunützen. Es entspricht vielmehr die reihenartige Lagerung der Silberspiralen in parallelen Zügen innerhalb des Bindegewebes ebenso wie die scheinbare „Wanderung“ der Spiralen nach der Epidermis ganz dem Verhalten von Neurofibrillen. Auch der außerordentlich große Reichtum der Haut an Silberspiralen wird dann leicht verständlich, denn bekanntlich ist die Verzweigung der Nervenfasern in ihr eine höchst intensive. Ja, diese Nervenendfibrillen gehen — ebenso wie die „Spirochäten“ — nicht in das Stratum corneum über, sondern endigen in der tieferen Zone der Malpighischen Schicht frei oder mit Nervenendkölbchen. Dabei werden gewisse Endapparate von einem dichten Fibrillengeflecht umgeben, wie es viele unserer modernen Neurologen, wie Botezat (7, 8). Dogiel (13), Kolmer (27), Retzius (46) u. A. häufig gezeichnet haben.

Das scheinbare Ausstrahlen der Silberspiralen nach der Peripherie veranlaßt Blaschko (6) zur Aufstellung einer höchst eigenartigen Theorie. Er stellt sich vor, daß die Parasiten durch die Epidermis in das subkutane Bindegewebe eindringen, dort Gefäßwandungen aufsuchen und nun zum Teil in die Blutbahn wandern, um sich in andere Körperregionen verschleppen zu lassen, zum weit größeren Teil aber durch das Bindegewebe zurück zur Epidermis streben, da ihnen ein starkes Bedürfnis nach Sauerstoff eigen sei. Wenn tatsächlich ein solcher „Drang nach Sauerstoff“ vorläge, so wäre gar nicht einzusehen, warum es überhaupt zur Infektion kommt, weshalb die Parasiten eine lange Wanderung durch den Körper, eine anaerobe Lebensweise und einen Aufenthalt in inneren Organen vorziehen, während sie es doch in den Oberflächenschichten viel bequemer haben könnten. Allerdings sollen die Spirochäten auch im Innern des Körpers (Blaschko) ihren Sauerstoffhunger befriedigen können, indem sie den Sauerstoff den Erythrocyten entnehmen; doch möchte ich erwidern, daß die hierfür zum Beweis angeführte Umlagerung der Blutkörperchen seitens der „Spirochäten“ einmal eine ganz andere, später zu erwähnende Deutung zuläßt, andererseits nur höchst selten beobachtet worden ist, während die Silberspiralen hauptsächlich die intercelluläre Lage bevorzugen. In der Rüsselscheibe des Schweines, die sehr reich an nervösen Elementen ist, konnte ich dieselben Silberspiralen beobachten.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber morphologische Veränderungen an Spirochäten.

Von Dr. W. Krienitz, Halberstadt.

Die *Spirochaete pallida* steht wohl noch immer im Mittelpunkt des allgemeinen Interesses, und damit hat sich die Aufmerksamkeit der Beobachter auch denjenigen Spirochätenformen zugewandt, die den Hoffmann-Schaudinnschen zwar nicht identisch, aber doch zuweilen ungemein ähnlich sind, wie sie von Cionemenoglou und v. Cube (Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 27) z. B. auf ulcerierenden Geschwülsten gefunden wurden. Insbesondere ist es die Frage nach der Entwicklung jener Organismen, die noch der Klärung harret.

Ich habe versucht, das Verhalten verschiedener Spirochätenformen in einem spirochätenhaltigen Magensaft, der von einem Patienten mit Carcinoma ventriculi stammte, durch längere Zeit, ca. 6 Wochen lang, mittels täglicher mikroskopischer Beobachtung zu verfolgen, und es haben sich dabei Erscheinungen konstatieren lassen, die wohl nicht auf Zufälligkeiten beruhen, sondern wahrscheinlich mit der Entwicklung der Spirochäten in Zusammenhang stehen dürften. Ich bin dabei so vorgegangen, daß ich den frisch entleerten Mageninhalt in einem gereinigten Gefäße aufgefangen und dann mit einer Schicht alten Terpentinöles überschichtet habe. Ich glaubte ihn so am besten vor Verunreinigungen durch die Luft bewahren und vielleicht auch überschnelle Zersetzung durch die Terpentin-schicht verhindern zu können. Die Temperatur hielt ich möglichst gleichmäßig, d. h. auf ca. 20° C. Die Färbung der Präparate erfolgte nach Giemsa.

Was zunächst die Art der Spirochäten anbetrifft, so fanden sich neben größeren, mit nur wenigen Windungen auch solche, die sich der *Pallida*-Form sehr näherten, d. h. zart waren, bei intensivem Licht rosig gefärbt erschienen, 6—8—10—19 tiefe Windungen besaßen und an jedem Ende in eine feine Spitze ausliefen. Herr Prof. Hoffmann, dem ich meine Präparate zusandte, konnte sie jedoch nicht als identisch mit der *Pallida* anerkennen. Eine andere Gruppe sprach Herr Prof. Hoffmann als die von Löwenthal (Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 10) beschriebene „*Sp. microgyrata*“ an. Außer diesen Formen waren noch andere vorhanden, die mit der *Pallida* gar keine Ähnlichkeit hatten und zumeist von sehr grober Konstitution waren.

Bei der täglichen Durchmusterung der Präparate nun habe ich mich im allgemeinen des Eindrucks nicht erwehren können, daß eine gewisse Veränderlichkeit in den Typen der einzelnen Formen statthat, indem die Länge der zu einer Gruppe gehörenden Exemplare, Windungszahl und -tiefe wechselten und auch der Dickendurchmesser der einzelnen Individuen nach längerer Zeit ein anderer war, als einige Zeit vorher. Daher kam es, daß, wenn ich nach möglichst der *Pallida* ähnlichen Formen suchte und diese auch zu einem bestimmten Zeitpunkte gut ausgeprägt und in reichlicher Menge fand, diese nach einiger Zeit nur mit viel weniger charakteristischem Aussehen, in viel spärlicherer Anzahl oder auch gar nicht zu finden waren. Trotzdem bin ich bei der Entnahme des Ausstrichmaterials stets gleichmäßig vorgegangen, indem ich aus den Bodenschichten der ganzen Masse mit der Pipette ein Quantum entnahm, dieses zentrifugierte und von dem nun gewonnenen

Bodensätze etwas auf den Objektträger brachte. Dabei untersuchte ich immer mehrere Präparate auf das genaueste. Hin und wieder sogar schien es mir, als ob Typen aufgetreten wären, deren ich bis dahin nicht ansichtig geworden. So beobachtete ich vor einiger Zeit ganz charakteristische Formen von 6—10—16 engen, scharfen, fast winkelig geknickten Windungen, die mir unbedingt hätten auffallen müssen, wenn sie in dieser augenfälligen Erscheinungsform schon vorher vorhanden gewesen wären.

Um zu sehen, welchen Einfluß der Nährboden etwa auf die Formen der Spirochäten ausüben könne, veränderte ich denselben, indem ich einmal etwas von einem von Hämatemesis herrührenden Mageninhalt (dieser enthielt keine freie Salzsäure und war bei mehrfacher Untersuchung als spirochätenfrei befunden worden), dem spirochätenhaltigen Magensaft hinzusetzte. Es schien mir, als ob danach die Spirochäten durchgängig eine größere Dickenentwicklung zeigten und so mehr großzügigere, aber doch plumpere Formen annahmen. Andererseits zeigen meine Spirochäten in letzter Zeit ganz unverkennbar mehr Neigung zur Bildung viel zarterer Exemplare, die auch nicht mehr eine so stattliche Länge erreichen als früher. Man kann diese Erscheinungen doch wohl kaum anders deuten als dahin, daß Verbesserung und Erschöpfung des Nährbodens entschieden auf die Formenentwicklung der Spirochäten einzuwirken vermögen. Derselbe Eindruck muß sich meines Erachtens dem Beobachter auch aufdrängen, wenn er die Exemplare der echten *Sp. pallida* vergleicht: die aus dem Primäraffekt gewonnenen z. B. mit denen, die sich in der kongenital luetischen Leber finden. Gerade von den ebengenannten Präparaten hatte Prof. Hoffmann die große Liebenswürdigkeit, mir je eines zur Verfügung zu stellen, und spreche ich ihm dafür auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus. Man erkennt da auf den ersten Blick, daß die Leberspirochäten sehr eng, wirklich typisch korkzieherförmig gewunden sind, daß die Länge und Höhe ihrer Windungen eine viel kleinere und die Dicke des einzelnen Exemplares eine relativ beträchtlichere ist bei im ganzen kürzerem Körper, gegenüber den viel graziöseren, großzügigeren und im Verhältnis viel zarteren Spirochäten aus dem Primäraffektausstrich. Man ist versucht, diese Erscheinung wohl darauf zurückzuführen, daß die Entwicklung in dem räumlich viel weniger Ausdehnungsmöglichkeit bietenden Lebergewebe gewissermaßen mehr zusammengepreßtere Formen geschaffen hat, während auf der Oberfläche oder in dem mehr lockeren, zerfallenen Gewebe des Primäraffektes einem großzügiger angelegten Wachstum mehr Spielraum gelassen war. Soweit das allgemeine Verhalten der Formen. Was die Farbe der Spirochäten anbetrifft, so habe ich Formen gefunden, die, trotzdem sie äußerst plump und mit der *Pallida* keineswegs zu verwechseln waren, doch eine schöne, oft leuchtend rote Farbe besaßen, besonders auch bei Betrachtung mit Lampenlicht.

Für das Folgende möchte ich vorausschicken, daß die dort beschriebenen Veränderungen an den einzelnen Exemplaren der Spirochäten oder ihre auffallenden Gruppierungen in mehreren Individuen zueinander stets wiederholt erhobene Befunde darstellen, die Möglichkeit einer Täuschung also so gut wie ausgeschlossen ist.

Eine an Einzelexemplaren mir auffallende Erscheinung war z. B. eine ganz unvermittelte Verdickung zweier Windungen bei Exemplaren von zumeist mittlerer Länge, von 5—8 Windungen. Anfangs- und Endwindungen waren dabei von genau gleicher Form, Dicke und Färbung,

so daß etwa ein Zusammengesetztsein aus drei kurzen Individuen mit Sicherheit auszuschließen ist. Dabei waren die Mittelwindungen deutlich abgesetzt gegen die Anfangs- und Endwindungen, so daß diese auch nicht etwa als Geißeln angesprochen werden können. Die mittlere Verdickung glich vielmehr einer ganz unvermittelten Anschwellung und zeigte gegenüber den leicht blau-violetten Anschlußwindungen einen deutlich mehr ins leuchtend Rötliche spielenden Farbenton. Dies war besonders deutlich bei guter Lampenbeleuchtung erkennbar. Auch bei den typischen Hoffmannschen Spirochäten kann man die obigen Erscheinungen zuweilen, wenigstens angedeutet, wahrnehmen. Sehr interessant ist ein vielleicht auf das Vorige bezügliches Bild, das ich mehrmals, wenn auch nicht sehr häufig, beobachten konnte. Es zeigte sich da, daß an einer Stelle, und zwar der Mitte jener stärkeren interpolierten Windungen, eine deutliche Einschnürung sich zeigte, ohne daß eine vollständige Trennung der Kontinuität der sonst ganz einheitlich gebauten Spirochäte nachweisbar war. Ein Angelagertsein zweier Individuen mit kolbig verdickten Enden ist hier absolut sicher auszuschließen.

Weiterhin konnte ich einige Exemplare beobachten, die zwar zu einem Ganzen noch vereinigt waren, sich aber deutlich aus zwei getrennten Exemplaren zusammensetzten; in ihrer Mitte schien eine Art „Trennungsschicht“ zu bestehen. Sie glich gewissermaßen einem leeren Schlauche, der die beiden einander zugekehrten Enden der Einzelindividuen verband, die ihrerseits ovale bis kugelige Anhäufungen von dunkel tingierter Substanz tragen, ähnlich wie man sie auch an den Enden echter *Pallida*-Formen beobachten kann. Ob diese letztgenannten Bilder zu den vorigen in Beziehung stehen, lasse ich dahingestellt. Auch einzeln liegende Exemplare kann man finden, und zwar in ziemlich großer Anzahl, die vielleicht als Reminiszenz an Teilungsvorgänge obiger Art an den Enden eine keulenförmige bis oval-kugelige Anschwellung zeigen. Bemerkenswert erscheint mir auch hier wieder, daß gerade die Endanschwellung meist deutlich den leuchtend roten Farbenton zeigte.

Den Uebergang zwischen den eben geschilderten und den folgenden Bildern vermitteln Spirochätengruppierungen, die nicht mit dem Stirnende einer dickeren Anschwellung, sondern mit den Längsseiten derselben dicht an- bzw. aufeinanderliegen, so daß sie aus einem gemeinsamen Stumpfe gleichsam zu entspringen scheinen. Das letzte gemeinsame Ende zeigte dabei deutlich vollkommen gestreckten Verlauf im Gegensatz zu der deutlichen Spiralform des übrigen Individuums und war daher wohl nicht nur durch zufälliges Zusammenfallen der letzten Spirochätenenden entstanden. Ich fand solche Formen auch bei den Hoffmannschen Präparaten, z. B. in dem Leberpräparat. Allerdings waren die Erscheinungen gerade in diesem Präparate wegen des so massenhaften Zusammenlagerns der Spirochäten weniger einwandfrei zu konstatieren als in meinen Präparaten. Man konnte diese Bilder meines Erachtens stets gut unterscheiden von solchen, wo nur zufällig 2 oder 3 Spirochäten zusammenlagerten und sich teilweise deckten. Hier hatte das „gemeinsame“ Ende auch stets deutliche Windungsform beibehalten¹⁾.

1) Letztere Befunde entsprechen etwa der Abbildung, die Herr Prof. E. Hoffmann in No. 22 (1906) der Deutschen medizinischen Wochenschrift veröffentlicht und als den Ausdruck der Längsteilung einer Spirochäte ansieht.

Andere Bilder, die ich ebenfalls gar nicht so selten beobachten konnte, zeigen eine Gruppierung von je 3 Spirochäten, und zwar verhalten sich diese in ihrer Dicke oft different, ohne aber durch zufälliges Aneinandergelagertsein verschiedener Individuen entstanden zu sein. So gehen meist zwei feinere Exemplare aus einem deutlich stärkeren hervor. Der Unterschied zwischen den abgezweigten und der ursprünglichen Stammspirochäte ist in einzelnen Fällen so markant, daß man ganz den Eindruck einer kolbigen Anschwellung an der Abzweigungsstelle hat. Täuschende Bilder, die durch entsprechende Anlagerung einer zarteren Spirochäte an eine gröbere entstanden sind, sind als Zufallsprodukte von den oben geschilderten wohl zu unterscheiden.

Ferner konnte ich beobachten, daß aus einer längeren, 6—7-windigen z. B., eine kleine zarte von $1\frac{1}{2}$ —3 Windungen sich abzweigte und zwar scheint mir dabei gerade die vorletzte Windung die für die Absprossung bevorzugteste zu sein. Merkwürdig war auch, daß besonders häufig an einer vorletzten Windung ein kleiner zapfenförmiger Ansatz oder auch nur ein verdickter hervorragender Punkt sich zeigte. Auch sonstige Anlagerungen, z. B. auch kleine kolbenförmige, bezw. kapselartige Gebilde finden sich ausgesucht häufig an diesem Spirochätenenteil, so daß ich immer wieder den Eindruck hatte, daß gerade die vorletzte Windung eine besondere Bedeutung habe.

Erwähnen muß ich zuletzt noch Gebilde, die so auffallend häufig mit Spirochäten verbunden zusammen vorkommen, daß man an einen inneren Zusammenhang zwischen beiden denken muß. Es handelt sich um kleine ovale, kapselartige, tiefdunkel gefärbte Gebilde, die etwa die Ausdehnung größerer Diplokokkenpaare haben. Einzelheiten ihres Baues lassen sich nicht erkennen. Auffälligerweise treten sie zumeist in Beziehung zu kleinen kurzen Spirochätenformen, die aber schon ausgeprägte Windungen zeigen. Bemerkenswert schien mir an einigen Exemplaren die leuchtend rote Farbe der Spirochäte sowohl wie der ihr angelagerten Kapsel. Neben Spirochäten mit schönen Windungen kamen auch solche vor, die nur mit einer plumpen Windung, von beträchtlicher Dicke, sich gleichsam aus der Kapsel herausentwickelten.

Ziemlich häufig zeigen sich ferner jene Bilder, wo zwei zarte Spirochäten aus einer Kapsel entspringen. Zuweilen hat man allerdings dabei den Eindruck, daß nicht 2 Individuen in Betracht kommen, sondern daß nur 1 Exemplar aber mit ziemlich tiefem Knick aus der Kapsel herauskomme, gleichsam als wenn sie so zusammengefaltet in derselben gelegen habe. Ich möchte dabei noch bemerken, daß ich alle diese Formen (Kapsel und Spirochäten vereinigt) nur in einer gewissen Periode von mehreren Tagen in besonders großer Häufigkeit anzutreffen vermochte, während sie in letzter Zeit nur äußerst selten zur Beobachtung gelangten. Aus das schien mir durchgängig der Fall zu sein, daß nur kurze, dabei aber doch in ihrer Form meist gut ausgeprägte Exemplare zu diesen Kapseln in Beziehung standen, daß es sich vielleicht also wohl um jugendliche Exemplare gehandelt hat, vielleicht ist auch die „Kapsel“ selbst nur ein eingerolltes Exemplar.

Inwieweit die geschilderten Befunde in Beziehung zu setzen sind zur Entwicklung der Spirochäten, dürfte sich erst durch wiederholte Nachprüfung unter Nutzbarmachung ähnlichen Materials erweisen. Was mir jedenfalls bei dem allen wesentlich erscheint, ist, daß es gelang, die verschiedenen Spirochätenformen in einem und demselben Nährmedium während eines größeren Zeitraumes zu beobachten. Bei stän-

diger Entnahme von spirochätenhaltigem Material ausluetischen Krankheitsprodukten dürfte es jedenfalls nicht möglich sein, das Verhalten und die Formenentwicklung der Spirochäten unter so möglichst gleichbleibenden Existenzbedingungen zu verfolgen, wenn die letzteren natürlich auch nicht so gleichmäßig sind, wie sie ein künstlicher Nährboden bietet. Auch die Ueberzeugung, glaube ich, wird sich jedem, der seine Beobachtungen in ähnlicher Weise anstellt, aufdrängen, daß die Spirochätenbewohnerschaft eines Nährmediums doch eine große Variationsfähigkeit in ihrer Formenbildung besitzt. Es muß daher doch immerhin bedenklich erscheinen, differentialdiagnostische Unterscheidungsmerkmale auf bloße äußere Eigenschaften der Individuen zu basieren und wünschenswert, tiefer begründete und konstantere Unterscheidungszeichen zu finden, als es die Zartheit der Formen, Beschaffenheit der Windungen etc. ist.

Nachdruck verboten.

Michele Stossich und seine helminthologischen Arbeiten.

Von B. Galli-Valerio.

Mit 2 Figuren.

Am 7. März 1906 ist in Triest der vortreffliche Helminthologe Prof. Michele Stossich nach langen Leiden verschieden.

Im Jahre 1857 zu Triest geboren, studierte er an der Innsbrucker Universität und am Polytechnikum zu Wien. Durch seine zoologischen Arbeiten sehr rasch bekannt, war er einer der drei, welche im Jahre 1878 zur Besetzung des Lehrstuhls der Zoologie und vergleichenden Anatomie an der Universität zu Messina vorgeschlagen wurden. Im gleichen Jahre wurde er zum Stellvertreter an der höheren Mittelschule in Fiume ernannt. Im Jahre 1881 wurde er in Budapest als Professor angestellt und im Jahre 1883 nach Triest an das Obergymnasium berufen; im Jahre 1889 trat er in derselben Stadt zur Oberrealschule über, an welcher er bis an sein Lebensende lehrte.

Wie der „Piccolo“ vom 8. März schrieb, war Michele Stossich einer der tüchtigsten Professoren und einer



Fig. 1.

der hervorragendsten Gelehrten, welche der Stadt Triest Ehre brachten. Alle diejenigen, die das Glück hatten, mit ihm in Beziehung zu stehen, werden es nie vergessen, daß er nicht nur ein verdienstvoller und bescheidener Gelehrter war, sondern auch ein dienstfertiger Freund, immer bereit, wo er nur konnte, mit Rat und Tat zu helfen.

Michele Stossich hatte von seinem Vater, dem Professor Adolfo Stossich, eine Vorliebe für Naturwissenschaft geerbt. In den Jahren 1876—1904 gab er 61 wissenschaftliche Arbeiten heraus und einige andere wurden als Handschriften nach seinem Tode gefunden. Das Studium der Helminthen beschäftigte ihn fast ausschließlich, und speziell das Studium der Nematoden und Trematoden; auf diese Weise wurde er bald als einer der besten Parasitologen bekannt. Stossichs Urteil wurde so großer Wert beigelegt, daß Helminthologen, wie C. Parona und F. S. Monticelli, ihm öfters das Studium von Nematoden und Trematoden ihrer Sammlungen anvertrauten.

Das Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, durch welches zum ersten Male der Beweis geliefert wurde, daß das Studium der tierischen mit demjenigen der pflanzlichen Parasiten Hand in Hand gehen soll, weil dadurch die Erklärung zahlreicher pathologischer Erscheinungen erleichtert wird, öffnete Stossich seine Spalten, denn er gehörte zur Medizin ebenso sehr wie zur Zoologie. In der Tat beschrieb dieser Forscher neue Parasitenarten, bezeichnete neue Wirte, trug viel zum Studium der geographischen Verbreitung der Helminthen bei, und stellte allen, die sich mit helminthologischen Studien befaßten, ein wertvolles Material zur Verfügung, um ihre Untersuchungen zu erleichtern.

Stossichs helminthologische Arbeiten können in 3 Gruppen eingeteilt werden:

- 1) Helminthologische Studien einiger neuen oder wenig bekannten Arten.
- 2) Monographien mehrerer Nematoden- und Trematodengattungen.
- 3) Studien über die helminthologische Fauna von Triest und Umgebung, Kroatien und Venetien.

Alle diese Arbeiten zeichnen sich aus durch vortreffliche Zeichnungen und Platten, durch große Klarheit der Darlegung und sehr genaue Angabe der Kennzeichen der verschiedenen Arten, sie unterrichten in sehr interessanter Weise über die Wirte der Parasiten und die Orte, in welchen Stossich sie antraf. Viele neue, von Stossich entdeckte Arten sind ausführlich beschrieben und gezeichnet, und diese Arbeiten sind jedem unentbehrlich, der sich mit helminthologischen Studien befaßt. Dabei verdienen die Monographien und die Studien über die geographische Verbreitung der Helminthen in Triest und Umgebung, Kroatien und Venetien speziell berücksichtigt zu werden. In den Monographien hat Michele Stossich eine ungeheure Revisionsarbeit vollbracht, indem er eine kurz gefaßte, klare Beschreibung einer großen Anzahl Nematoden- und Trematodengattungen gibt. Diese mühsame Arbeit, die aber doch für jeden, der helminthologische Forschungen betreibt, von so hohem Nutzen ist, gibt den besten Beweis, daß Stossich nicht ausschließlich für sich arbeitete, sondern ein wichtiges Lehrwerk schuf. Diejenigen, welche nicht über einen großen Bücherschatz verfügen, werden es Stossich immer danken, daß er seine wertvolle Zeit hergab, um sie mit lehrreichen Monographien zu versehen, die ihnen Aufschluß über viele Fragen bieten. Dies große Werk wird vervoll-

ständig durch Angaben über die geographische Verbreitung der Helminthen, wo die Species nicht nur verzeichnet, sondern in der Mehrzahl auch beschrieben ist. Der „Saggio di una fauna elmintologica di Trieste e provincie contermini“, ein 162 Seiten enthaltendes Buch, ist ein Muster der Art und wird mit Nutzen zu Rate gezogen werden von denjenigen, welche in anderen Ländern ein ähnliches helminthologisches Werk zu schaffen beabsichtigen.

Michele Stossich arbeitete bis zum letzten Tage und hinterließ Handschriften über Klassifizierung der Cestoden und Trematoden. Am 27. Juni 1905, noch in kränklichem Zustande nach kaum überstandener Krankheit, nach Untersuchung eines von mir gesandten Trematoden, aus welchem er eine neue Art machte, schrieb er mir folgendes: „Die Veröffentlichung werde ich im Herbst erfolgen lassen, nach meiner Rückkehr vom Lande, dessen ich zur gänzlichen Genesung sehr bedürftig bin.“ — Der Aufenthalt auf dem Lande gab ihm leider nicht die erhoffte Genesung, und diese letzte Arbeit blieb auf seinem Schreibtisch liegen. Frau Prof. Stossich hatte die Güte, mir diese mit Bleistift geschriebene und von einer Bleistiftzeichnung begleitete Notiz zu überreichen und veröffentliche ich sie hier¹⁾:

***Clinostomum africanum* Stossich. (Junge Form.)**

„Länge 9–10 mm. Breite 1–2 mm.

Nach dem Tode, Körper gebogen, Seitenränder nach der Bauchfläche umgeschlagen, was ein schiffartiges Aussehen verleiht. Haut mit

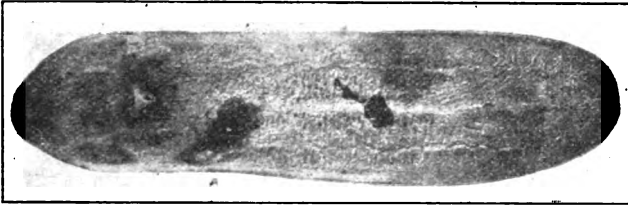


Fig. 2.

sehr feinen und sehr nahe aneinander stehenden Schuppen bedeckt. Körper kräftig, bandartig, flachgedrückt, hinten etwas breiter. Bauchnapf kräftig, groß, länglichrund, querliegend, mit breiter dreieckiger Oeffnung. Darm und Oesophagus durch eine leichte Verengung verbunden. Darm zunächst mit vielen Windungen und nach dem Bauchnapf mit zahlreichen Blindsäcken auf jeder Seite und bis zum hinteren Ende.

Genitalporus auf der Bauchseite, von der hinteren Extremität wenig entfernt. Von den Genitalorganen habe ich nur den Cirrusbeutel gesehen, nach vorn gekehrt und leicht sigmaförmig, den gewundenen Ejakulationskanal gegen die Oeffnung hin enthaltend.“

Habitat: Darm eines Fisches, von den Galo-a Nyosi genannt.

Heimatland: Ngômo an der Ogooué (französischer Kongo), Dezember 1904.

Ich füge noch hinzu, daß dieser Trematode mir von Herrn Pelot, Missionsgehilfe, im Frühling 1905 zugesandt wurde.

¹⁾ Anstatt der Zeichnung von Stossich, die nicht fertig ist, gebe ich eine Photographie.

Mit dieser Arbeit, die ich nach seinem Tode veröffentliche, ist das wissenschaftliche Werk Stossichs beschlossen. Es ist das Werk eines Gelehrten und eines Bescheidenen, wichtig vom bloßen wissenschaftlichen wie vom praktischen Standpunkt aus. Es wird fortbestehen, wie uns auch die Erinnerung nicht verlassen wird des verlorenen Forschers, Kollegen und Freundes, der von der Wissenschaft hätte sagen können: „Mein schönstes Ziel warst du.“

Helminthologische Arbeiten von M. Stossich.

- 1) Elminti trovati in *Orthogoriscus mola*. (Boll. della soc. adriatica di scienze naturali. 1896.)
- 2) Note parassitologiche. (Idem. 1897.)
- 3) Appunti di elmintologia. (Idem. 1889.)
- 4) Osservazioni elmintologiche. (Idem. 1900.)
- 5) Osservazioni sul *Solenophorus megalcephalus*. (Idem. 1895.)
- 6) Note distomologiche. (Idem. 1903.)
- 7) Ricerche elmintologiche. (Idem. 1896.)
- 8) Note elmintologiche. (Idem. 1893.)
- 9) Contributo allo studio degli elminti. (Idem. 1900.)
- 10) Notizie elmintologiche. (Idem. 1895.)
- 11) Osservazioni elmintologiche. (Societas historico-naturalis Croatica. Zagreb 1892.)
- 12) Sopra una nuova specie delle *Allocreadiinae*. (Archives de Parasitologie. T. V. 1902.)
- 13) Una nuova specie di *Helicometra*. (Idem. T. VII. 1903.)
- 14) Sopra alcuni nematodi della collezione elmintologia del Prof. C. Parona. (Atti della società ligustica di scienze naturali. 1902.)
- 15) Sopra alcuni nematodi. (Annuario del museo zoologico della R. Università di Napoli. 1904.)
- 16) Una nuova specie del genere *Plagiorchis*. (Idem. 1904.)
- 17) Alcuni distomi della collezione elmintologica del museo zoologico di Napoli. (Idem. 1904.)
- 18) *Oesophagostomum tubulatum* n. sp. parassita dei *Dasypus*. (Mitarbeiter: C. Parona.) (Boll. dei musei di zoologia e anat. comp. della R. università di Genova 1901.)
- 19) Lo smembramento dei *Brachycoelium*. (Boll. della soc. adriatica di sc. nat. 1899.)
- 20) Il *Monostomum mutabile*. Zeder, e le sue forme affini. (Idem. 1901.)
- 21) Brani di elmintologia tergestina. Serie I^a, II^a, III^a, IV^a, V^a, VI^a, VII^a. (Bollettino della soc. adriatica di sc. nat. 1883, 1885, 1886, 1887, 1889, 1890.)
- 22) Elminti veneti. (Idem. 1890.)
- 23) Elminti veneti. (2^a serie.) (Idem. 1891.)
- 24) Nuova serie di elminti veneti. (Societas historico-naturalis Croatica. Zagreb 1890.)
- 25) Elminti della Croazia. (Idem. 1890.)
- 26) Elminti parassiti in animali della Croazia. (Idem. 1889.)
- 27) Saggio die una fauna elmintologica di Trieste e provincie contermini. (Programma della civica scuola reale superiore. Trieste 1898.)
- 28) I distomi degli uccelli. (Boll. della soc. adriatica di sc. nat. 1892.)
- 29) I distomi dei pesci marini e d'acqua dolce. (Programma del ginnasio comunale superiore di Trieste. 1896.)
- 30) I distomi degli anfibi. (Boll. della soc. adriatica di sc. nat. 1889.)
- 31) I distomi dei rettili. (Idem. 1895.)
- 32) I distomi dei mammiferi. (Programma della civica scuola reale superiore. Trieste 1892.)
- 33) Il genere *Angiostomum* Dujardin. (Boll. della soc. adriatica di sc. nat. 1893.)
- 34) La sezione degli echinostomi. (Idem. 1899.)
- 35) *Strongylidae*. (Idem. 1899.)
- 36) Il genere *Trichosoma*. Rudolphi. (Idem. 1890.)
- 37) Il genere *Physaloptera*. Rudolphi. (Idem. 1890.)
- 38) Il genere *Dispharagus*. Dujardin. (Idem. 1891.)
- 39) Il genere *Anchylostomum*. Dubini. (Idem. 1895.)
- 40) Il genere *Ascaris*. Linné. (Idem. 1896.)
- 41) Filarie e Spiroptera. (Idem. 1897.)

Lausanne, Hygien.-parasit. Institut, 25. April 1906.

Nachdruck verboten.

Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte.

[Aus dem hygienischen Institute der deutschen Universität Prag (Vorstand: Prof. F. Hueppe).]

Von Prof. Dr. Oskar Bail und Dr. Edmund Weil.

(Mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

Der Aggressinlehre, d. h. dem Versuche, das Wesen der bakteriellen Infektion aus der Wechselbeziehung des lebenden Mikroorganismus mit dem lebenden Organismus des Versuchstieres zu erklären, ist in letzter Zeit einige Aufmerksamkeit zu teil geworden. Der Grundsatz derselben, daß ein Bakterium, welches, in den Tierkörper eingedrungen, sich daselbst halten und vermehren soll, über Mittel verfügen müsse, sich der Schutzstoffe des Organismus zu erwehren, hat keinen Widerspruch gefunden, wohl aber die Deutung der zur Stütze dieses Satzes ermittelten Tatsachen. Da eine Infektion nur von einem lebenden Mikroorganismus ausgehen kann, der in absolut oder relativ kleiner Menge in ein gesundes Tier hineingebracht wird, so mußte der Ort, wo der infizierende Organismus den infizierten zu überwinden sucht, also in den meisten Fällen die Infektionsstelle, die meiste Aussicht darbieten, etwaige Angriffsstoffe, Aggressine der Bakterien, aufzufinden. In der Tat ließen sich in den daselbst angesammelten krankhaften Flüssigkeiten (Oedemen, Exsudaten) eine Reihe von Eigenschaften nachweisen, die, wie die infektionsbefördernde Wirkung, die Lahmlegung des Schutzes bakterizider Sera, mit dem geforderten Charakter der Aggressivität gut übereinstimmte; dazu kam, daß solche Flüssigkeiten immunisierend wirkten, und zwar auch bei Mikroorganismen, bei denen von bakteriolytischer Immunität nichts bekannt ist (Milzbrand und Hühnercholera); bei anderen wieder (Typhus, Schweineseuche, Schweinepest, Pest, Dysenterie, *Bacterium coli*) entstand Immunität, die sicher nicht bakterizid war, und nur bei Cholera war es bisher nicht möglich, antiaggressive Immunität von bakteriolytischen gänzlich getrennt zu erhalten. Die Erklärung der Aggressivität ging dahin, den lebenden Bakterien die Fähigkeit der Abgabe von Stoffen zuzuschreiben, welchen die infektionsbefördernde u. s. w. Wirkung zukommt, wobei ausdrücklich und mehrfach erwähnt wurde, daß die Annahme von Stoffen bis zu ihrer etwaigen Reindarstellung hypothetisch und nur eine Materialisierung von allein zu beobachtenden Eigenschaften sei. Infolge der Abgabe dieser Aggressine wird der infizierte Organismus zunächst örtlich, dann allgemein seiner Schutzvorrichtungen beraubt und erliegt dem Wachstum, den Giften u. s. w. der Bakterien widerstandslos.

Gegen die Annahme eigener, bisher unbekannter Bakterienstoffe, welche die Eigenschaft der Aggressivität bedingen, wendete sich Wassermann und Citron in einer Reihe von Arbeiten, deren letzte, anscheinend abschließende, kürzlich in dieser Zeitschrift erschienen ist (1). Die folgenden Bemerkungen sollen auf jeden einzelnen Punkt der Darlegungen Citrons unter Berücksichtigung der früheren Aufsätze Citrons und Wassermanns eingehen, wobei es nicht ganz zu vermeiden sein wird, schon einmal Gesagtes zu wiederholen, da auch der genannte Herr Verf. nur einen neuen Punkt in die Diskussion einführt. Mit dieser Wider-

legung der Ansicht, daß die Aggressivität nichts anderes als Wirkung von Bakterienleibersubstanz sei, wie sie in dem schon oft hergestellten Bakterienextrakte vorliegt, ist für uns die Diskussion über diesen Gegenstand abgeschlossen, zumal die Aggressinlehre inzwischen zur Aufdeckung viel wichtigerer Momente für das Studium von Infektion und Immunität geführt hat, als sie in dieser Diskussion noch in Frage kommen können.

Der Standpunkt von Wassermann und Citron und Citron in der Beurteilung des Wesens der Bakterienaggressivität ist kein fester geblieben und muß daher in kurzen Worten gewissermaßen historisch beleuchtet werden. In ihrer ersten Arbeit bestätigen Wassermann und Citron (2) zwar das Tatsächliche der Aggressinversuche, soweit die Infektionserleichterung bei Verwendung untödlicher Mengen von Schweineseuche, Schweinepest und Typhus in Frage kommt, leugnen aber, daß die dieser Eigenschaft zu Grunde gelegten Aggressine „etwas Neues darstellen, das wir bei der bisherigen Untersuchung der lebenden Bakterien außerhalb des Organismus nicht nachweisen können“. Sie erklärten es für „den springenden Punkt, zu untersuchen, ob es sich um Stoffe handelt, die wirklich als Angriffswaffen nur im lebenden Organismus gebildet werden“, und verneinten diese selbst gestellte Frage. Denn, indem sie reichlich Schweineseuche in zellfrei gemachtem, sterilem Aleuronatexsudat wachsen ließen, erhielten sie nach Entfernung der Bacillen aggressive Fähigkeiten, und schlossen schon daraus, „daß hier in gar keiner Weise unbekannte, vital¹⁾ sich bildende Stoffe in Frage kommen, vielmehr schien es sich um die Wirkung der uns seit langem bekannten Bakterienleibersubstanzen zu handeln“. Weiter behandelten sie dann große Mengen Agarkulturen mit Kaninchenserum und Wasser im Schüttelapparate und erhielten auch so Flüssigkeiten, welche im stande waren, untödliche Mengen von Schweineseuche, Schweinepest und Typhusbacillen zu tödlichen zu machen. Mit Rücksicht namentlich auf das Verhalten derartiger Wasserextrakte war dann für Wassermann und Citron „jeder Zweifel geschwunden, daß es sich bei den sogenannten Aggressinen keineswegs um Stoffe handelt, die im Kampfe mit dem lebenden Organismus²⁾ gebildet werden. Die Aggressine haben vielmehr mit dem lebenden Organismus gar nichts zu tun, sondern sind einfach gelöste Bakteriensubstanzen, deren immunisierende Wirkung uns seit langem bekannt ist. Demnach sind die Aggressine keine neuen Körper Die infektionsbefördernde Wirkung der sogenannten Aggressine ist nichts anderes, als die Bindung der natürlichen Schutzkräfte des Organismus durch die gleichzeitig injizierten gelösten Leibessubstanzen der betreffenden Krankheitserreger.“

Diese Darstellung Wassermanns und Citrons konnte von uns und auch von anderen nicht anders aufgefaßt werden, als wie eine Gleichsetzung der Wirkung von Bakterienextrakt schlechtweg, wie solche bereits früher [Neisser und Shiga, Bassenge und Mayer³⁾, Wassermann u. a.] mehrfach hergestellt und studiert worden waren. Es ist keine Rede davon, daß es sich hier etwa um die Notwendigkeit der Verwendung lebender⁴⁾ oder virulenter Bakterien handle. Einfach

1) Im Original gesperrt gedruckt.

2) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

3) Die Extrakte von Bassenge und Mayer sind anders als die von Wassermann zu beurteilen.

4) Daß Wassermann und Citron an solche Dinge zunächst nicht dachten, beweist unwiderleglich der Hinweis auf die von Wassermann früher (Festschrift für

die gelöste Bakteriensubstanz kann die Infektion befördern und, in geeigneter Form angewendet, auch immunisieren, und infolgedessen bietet auch die Aggressintheorie wesentlich neue Gesichtspunkte nicht dar.

Wie gesagt, mußten wir selbst mehrfach die Erfahrung machen, daß nach dem Erscheinen des Wassermann-Citronschen Artikels der Eindruck hervorgerufen war, es sei damit die ganze Aggressivität, als etwas dem Wesen nach lange Bekanntes, für immer abgetan. Aber mindestens für zwei Gruppen der Arbeiter auf dem Gebiete der Immunitätslehre konnte dieser Eindruck kein bleibender sein: sehr verständlicherweise für uns selbst, dann aber, überraschend auf den ersten Blick, für Wassermann und seine Anhänger. Ihnen, durchaus sehr geübten Experimentatoren, konnte es im Verlaufe der Diskussion und bei Fortsetzung der Versuche nicht entgehen, daß der im Begriffe der Aggressivität zusammengefaßte Komplex von Erscheinungen unmöglich sich mit dem, was gewöhnlichen Bakterienextrakten zugeschrieben wird, decken könne, und so bereitete sich ein sehr wesentlicher Umschwung vor.

Derselbe erfolgte nicht unmittelbar. Zunächst erklärte Citron (3) neuerlich, daß die „vermeintlichen Aggressine nichts mit dem lebenden Körper zu tun haben, sondern daß sie nur gelöste Bakterien-substanzen sind, die man mit Leichtigkeit¹⁾ herstellen kann“. Da ihm aber der Nachweis der infektionsbefördernden Eigenschaft der Bakterienextrakte für die Gleichstellung derselben mit den natürlichen Aggressinen noch nicht hinreichend erschien, so unternahm er bei Schweineseuche und Schweinepest vergleichende Immunisierungen mit natürlichen und künstlichen Aggressinen, d. h. Extrakten von Bakterien mit Wasser. Das Resultat war eine Bestätigung der hohen immunisierenden Kraft der natürlichen Aggressine, aber gleichzeitig konnte auch mit Extrakten Immunität erzielt werden; das Serum derart immunisierter Kaninchen hatte beträchtlichen Schutzwert.

Von großem Interesse für den vorliegenden Gegenstand ist Citrons (4) ausführliche Mitteilung über diese Versuche.

Indem Citron aggressive Exsudate, natürliche Aggressine von Schweineseuche, untersuchte, fand er sie in allen Fällen infektionsbefördernd und dabei nahezu ungiftig. Das Wesen dieser Wirkung stellte er sich so vor, daß in den Exsudaten in kurzer Zeit eine enorme Bakterienvermehrung stattfindet. „Diesem mächtigen Bakterienangriff, der von Minute zu Minute kraftvoller wird, vermag der Organismus nicht stand zu halten, er unterliegt schließlich, nachdem alle seine Hilfskräfte verbraucht sind.... Bei diesem Kampfe mit dem Organismus fallen zahllose Bakterien der Vernichtung, der Auflösung anheim, und diese aufgelösten Bakterien finden sich in den frischen Exsudaten.“

Dieser Erklärung gegenüber bleibt ein von uns bereits früher erhobener Einwand bestehen, der sie völlig illusorisch macht. Denn jeder muß sich doch fragen, wieso die enorme Bakterienvermehrung möglich sei: eingespritzt werden doch nur relativ wenige Individuen. Gerade die Vermehrung soll erklärt werden, und zwar durch Abscheidung der Aggressine. Verzichtet man darauf und beruhigt sich mit dem bloßen Ausdruck einer hohen Virulenz, so sind entweder die Hilfskräfte von

R. Koch) hergestellten Extrakte, die bekanntlich aus toten (60°) Bacillen hergestellt waren.

1) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

gar keiner Bedeutung — dann kann, da Citron sie offenbar wesentlich als bakteriolytische betrachtet, auch keine besondere Auflösung erfolgt sein — oder sie sind erst durch die Bakterien gelähmt worden, die anfangs nur in sehr geringer Zahl da waren und sich daher doch nicht selbst aufgelöst haben können, d. h. man kommt zur Annahme von Aggressivität.

Nach der Citronschen Erklärung muß man annehmen, daß er auf die Aggressivität als ein Prinzip zum Verständnisse der Infektion verzichtet, d. h. daß er trotz ziemlich zutreffender Wiedergabe den Zweck, zu dem die ganze Aggressinlehre aufgestellt wurde, unbeachtet läßt. Daß gewisse Bacillen sich im Tiere vermehren können, scheint ihm kein besonderes Problem zu sein, daß sich im Tiere dann Aggressivität nachweisen läßt, ist etwas Sekundäres, durch Auflösung von Bakterien bedingtes. Freilich könnte wieder jemand fragen, wieso „zahllose Bakterien“ überhaupt aufgelöst werden können: anfangs sind sie nicht zahllos, und wenn sie es werden, sind die Hilfskräfte schon aufgebraucht und lösen nicht mehr. Ist es aber keine bakteriolytische Lösung, um die es sich handelt, sondern eine Art natürlichen Absterbens, warum ist eine ältere Bouillonkultur nicht aggressiv und wirkt nicht immunisierend?

Was schließlich die Auflösung selbst betrifft, so kann man sie gerade bei den Bakterien der Septicaemia haemorrhagica überhaupt nicht nachweisen. Frühere, wegen des schlechten Wachstums sehr mühsam angestellte Versuche hatten ergeben, daß in vitro kein Serum irgend sichtbare bakterizide Wirkung ausübt, Färbungsversuche auch nach Radziewsky sind bei diesen Bakterien aussichtslos; übrigens hätte auch die Feststellung von Deformationen wenig Beweisendes für eine Auflösung oder „Auslaugung“. Wer je genauer verfolgt hat, wie viele Kolonien aus einem Choleraexsudate eines Pfeifferschen Versuches der ersten Stunde wachsen, trotz vollständiger Granulabildung, der wird nicht so leicht Degeneration und Tod gleichsetzen. Ein Bacillus aber, der in einem Medium am Leben bleibt, dabei aber durch Abgabe eines Leibes- teils deformiert wird, ist nicht aufgelöst und nicht ausgelaugt, sondern gereizt, was einen sehr wesentlichen Unterschied ausmacht, mindestens in dem hier allein wichtigen physiologischen Sinne.

Die Auflösung zahlloser Bacillen bleibt also eine Annahme Citrons. Er sucht sie aber künstlich zu erzielen und fordert dafür 1) große Bakterienmengen und 2) ungiftige Lösungsmittel, als welche er Kaninchenserum und Wasser in der bereits oben angegebenen Weise verwendet. Eine Notwendigkeit, lebende Bacillen zu verwenden, betont er noch nicht. Er findet nur, daß Serumextrakte regelmäßig infektionsbefördernd wirken, Wassereextrakte inkonstanter; erstere sind gelegentlich, letztere häufig giftig. Aktive Immunität erzielte er mit natürlichen Aggressinen, wie mit Extrakten, das Serum derart entsprechend höher immunisierter Tiere schützte andere. Ohne auf diesen Gegenstand vorläufig näher einzugehen, sei hier nur noch erwähnt, wie Citron sich erklärt, daß Bakterienextrakte immunisieren, während tote Schweineseuchebakterien selbst dies nicht tun. Das liegt daran, daß 1) keine Schädigung der immunisierenden Substanzen durch Erhitzen u. s. w. eintritt, 2) daß die Form des injizierten Stoffes leichte Resorption zuläßt, 3) daß toxische Substanzen in den Extrakten gar nicht oder nur in verringerter Menge zugegen sind. Es sind also wesentlich noch einfache Bakterien-substanzen, die Citron aus lebenden Bakterien gewinnen will; lebende Bakterien sind nur insofern etwas Besonderes, als ihre Substanz nicht durch Hitze

geschädigt ist und sie toxische Substanzen nicht leicht abgeben. Immerhin wird bereits aggressive und toxische Substanz unterschieden.

Unsere Gegeneinwände betrafen zunächst den Punkt, auf den Wassermann und Citron so großen Wert legten, daß nämlich Aggressine nur im Tierkörper nachzuweisen seien. Niemals ist in einer unserer Arbeiten behauptet worden, daß sich nicht etwa auch außerhalb des Körpers aggressive Flüssigkeiten gewinnen lassen könnten. „Nicht darauf kommt es an, daß Aggressine nur im lebenden Tiere gebildet werden, sondern nur darauf, daß die Aggressivität im lebenden Organismus als solche wirkt“ (5). Daß daher aggressive Eigenschaften im Körper infizierter Tiere aufgesucht wurden, war nicht nur natürlich, sondern eine unbedingte Forderung des Experiments: denn die Herstellung von Flüssigkeiten außerhalb des Tierkörpers, die dann etwa infektionserleichternd wirken, hat nur einen äußerst geringen Wert, wenn nicht gezeigt werden kann, daß ähnliche auch im Verlaufe der natürlichen Infektion tätig sind und sich nachweisen lassen. Daß in vitro echt aggressive Eigenschaften sich erhalten lassen könnten, war für uns zunächst gar kein so wichtiger Untersuchungsgegenstand, wurde aber niemals prinzipiell negiert, und Wassermann und Citron haben in dieser Hinsicht in der Polemik gegen uns offene Türen bestürmt, wenn ihnen ein solcher Nachweis als „springender Punkt“ der Diskussion erschien.

Das, was Wassermann und Citron in ihrer ersten Arbeit als künstliche Aggressine gleichwertig nebeneinander gestellt hatten, wurde als nicht gleichwertig bezeichnet. Es war auch nicht wahrscheinlich, daß das, was man durch Wachsenlassen von Bacillen in einer tierischen frischen Flüssigkeit erhält, und das, was man durch Ausschütteln in einem nicht gleichgültigen Mittel, wie es das destillierte Wasser ist, aus Bakterien auszieht, gleichwertig, ja auch nur vergleichbar sei. Es konnte, genauere Untersuchung natürlich vorbehalten, leicht zugegeben werden, daß bei der Kultivierung von Bakterien, bei „Kulturaggressinen etwas den natürlichen vollkommen Analoges“ entstehe. Denn die Aggressivität eines Bacillus muß in dessen Organisation begründet sein, und so könnten Bakterien „in der Kultur gerade so gut Aggressin abgeben, wie etwa der Diphtheriebacillus Toxin“. Daß bei dieser Erörterung auch die von Pfeiffer und Friedberger (6) angenommenen antagonistischen Serumstoffe in ihrer Beziehung zur Aggressivität besprochen wurden, sei nebenbei erwähnt und diesbezüglich auf das Original verwiesen.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Die Rolle der Leukocyten im Kampfe des Tierorganismus gegen die Infektion.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium des Karolinischen Instituts in Stockholm.]

Von Dr. Alfred Pettersson.

In einer vorigen Untersuchung¹⁾ konnte ich nachweisen, daß durch die Injektion der von einem Tiere gewonnenen Leukocyten in die Bauchhöhle des Versuchstieres die Beteiligung der Leukocyten bei der Abwehr der Infektion in einfachster Weise studiert werden kann. Es ergab sich daraus in Bezug auf den Typhusbacillus, daß das Vernichten der Bakterien durch das Serum hervorgebracht wird und daß die hauptsächlichste Wirkung der Leukocyten darin besteht, daß sie die Bakteriengifte unschädlich machen. Auf die Bakterizidie üben sie keinen direkten Einfluß aus.

Nun sind die Bakteriolytine des Serums nicht die einzigen keimvernichtenden Substanzen des Tierkörpers. Auch in den Leukocyten stecken Stoffe, die gegen manche Mikroben starke keimtötende Wirkung entfalten. Die letzteren werden im Gegensatz zu den Serumlysinen von den lebenden, unbeschädigten Zellen zum Plasma nicht abgeschieden und unterscheiden sich von den Serumstoffen außerdem durch eine bedeutend höhere Thermostabilität. Folglich kann man nicht von vornherein verneinen, daß nach stattgefundener Phagocytose auch die bakteriziden Leukocytenstoffe Keimvernichtung bewirken können. In Bezug auf den allgemeinen Verlauf der Infektion kann es nicht ohne Bedeutung sein, ob die Bakterienabtötung durch die Serumlytine oder durch die bakteriziden Leukocytenstoffe hervorgebracht wird. Im ersten Falle dürfte wohl immer eine gewisse minimale Menge des Infektionstoffes nötig sein, um die Infektion hervorzurufen, d. h. die bakterizide Kraft des obwaltenden Serumlysin zu überwinden. Verfügt der Körper aber über keine anderen gegen die betreffende Bakterie wirksamen Substanzen als die bakteriziden Leukocytenstoffe, so muß, wenn nur die Phagocytose aufgehoben wird, die Infektion nach dem Einführen eines einzigen Individuums ebensogut eintreten als nach Injektion einer größeren Menge Bakterien.

Auch für das Verstehen der erworbenen bakteriolytischen Immunität ist es von größter Bedeutung, zu wissen, ob diese darauf beruht, daß die keimvernichtende Eigenschaft des Serums erhöht ist oder ob sie vielleicht durch die gesteigerte bakterizide Wirkung der Leukocyten erreicht wurde. Nur in dem ersten Falle kann man erwarten, ein wirksames bakteriolytisches Immunserum zu erhalten.

An dieser Stelle wird hauptsächlich über Versuche mit *Vibrio Metschnikoff* berichtet werden. Diese wurden alle mit einem Stamme der hiesigen Laboratoriumssammlung ausgeführt. Von Anfang an besaß er nur sehr geringe Virulenz. Diese ließ sich aber durch wiederholte Tierpassagen zu der $\frac{1}{10}$ Oese erhöhen. Weiter wurde die Virulenz-erhöhung für diese Versuche nicht getrieben. Es galt nun, zuerst fest-

1) Pettersson, A., Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XL.

zustellen, wie sich das Serum und die Leukocyten der Versuchstiere in Bezug auf keimtötende Wirkung gegenüber dem betreffenden *Vibrio* verhalten.

Tabelle I.

Serum und in gewöhnlicher Weise nach Aleuronatinjektion gewonnene Leukocyten je eines Meerschweinchens, eines Huhns und eines Kaninchens. Von der einen Hälfte der Leukocyten wurden durch wiederholtes Einfrieren Extrakte sowohl mit aktivem und inaktivem Serum wie mit gewöhnlicher Bouillon hergestellt. Einsaat: *Vibrio Metschnikoff*.

Inhalt der Röhren	Sofort	Nach 2 Std.	Nach 5 Std.	Nach 8 Std.
1 ccm Meerschweinchenserum	9 158	108	168	5153
1 „ desgl. + Leukocyten	7 250	60	17	186
1 „ Extrakt auf Leukocyten mit akt. Serum	8 276	184	8 013	Ver- mehrung
1 „ Meerschweinchenserum erhitzt 1/2 Std. bei + 58°	2671—3184	6 105	> 100 000	„
1 „ desgl. + Leukocyten		2 098	ca. 35 000	„
1 „ Extrakt auf Leukocyten mit inakt. Serum		3 752	> 50 000	„
1 „ Bouillon		3 116	> 50 000	„
1 „ Bouillon + Leukocyten		4 642	> 50 000	„
1 „ Bouillonleukocytenextrakt		4 261	> 50 000	„
1 „ Hühnerserum	27 475	0	136	
1 „ desgl. + Leukocyten	22 514	0	23	
1 „ Extrakt auf Leukocyten mit akt. Serum		3	17	
1 „ Hühnerserum erhitzt 1/2 Std. bei + 58°	ca. 12 000	7 250	Ver- mehrung	
1 „ desgl. + Leukocyten		8 586	„	
1 „ Extrakt auf Leukocyten mit inakt. Serum		14 982	„	
1 „ Bouillon		22 000	„	
1 „ Bouillon + Leukocyten		25 000	„	
1 „ Bouillonleukocytenextrakt	ca. 40 000	> 25 000	„	
1 „ Kaninchenserum		0	0	1
1 „ desgl. + Leukocyten		82	3	4
1 „ Extrakt auf Leukocyten mit akt. Serum		512	2	0
1 „ Kaninchenserum erhitzt 1/2 Std. bei + 58°		> 50 000	Ver- mehrung	
1 „ desgl. + Leukocyten	ca. 20 000	24 040	„	
1 „ Extrakt auf Leukocyten mit inakt. Serum		9 921	336	296
1 „ Bouillon		34 461	> 50 000	
1 „ Bouillon + Leukocyten		> 30 000	Ver- mehrung	
1 „ Bouillonleukocytenextrakt		12 356	7	10

Wie zu ersehen ist, enthalten nur die Kaninchenleukocyten bakterizide, auf den *Vibrio Metschnikoff* wirkende Stoffe. Bei den 2 anderen Tieren ist keine Spur von bakterizider Wirkung der Leukocyten allein zu sehen. In Bezug auf die Beweiskraft dieser Versuche will ich nicht unterlassen, hervorzuheben, daß die Menge der Leukocyten im Verhältnis zu den Vibrionen in diesen Versuchen sehr günstig war für das Auftreten einer Bakterizidie. Die Menge der Vibrionen war, wie die Präparate zeigten, gerade verschwindend klein im Vergleich mit der in den folgenden Versuchen in der Meerschweinchenbauchhöhle. Daß auch beim Kaninchen die im Reagierglase aufgefundene bakterizide Wirkung der Leukocyten beim Bekämpfen der Infektion im Tierkörper wahrscheinlich nicht oder sehr wenig in Betracht kommt, wird später nachgewiesen werden.

Eine Verstärkung der Serumbakterizidie im Reagierglase scheint dagegen durch die Meerschweinchenleukocyten zu stande zu kommen. Die Erscheinung ist an die Anwesenheit lebender Leukocyten geknüpft;

im Extrakte der Leukocyten ist nichts davon zu sehen. Man glaubt natürlich, daß die Phagocytose daran schuld sei, da durch die Aufnahme mehrerer Vibrionen die Kolonienzahl sinkt. Jedoch muß man vielleicht auch mit einer anderen Möglichkeit rechnen, einer — momentanen oder allmählichen — Komplementabgabe, die um so weniger von der Hand zu weisen ist, als, wie die folgende Tabelle zeigt, eben bei der Anwesenheit von Meerschweinchenleukocyten in der Bauchhöhle ein reichliches, fast momentanes Auftreten von Granula stattfindet. So groß, daß inaktives Serum dadurch reaktiviert wird, ist diese Komplementabgabe jedenfalls nicht.

Nach dieser orientierenden Untersuchung über die bakterizide Wirkung der Leukocyten außerhalb des Körpers wurde zum Studium derselben in der Bauchhöhle übergangen.

Tabelle II.

Durch vorherige Aleuronatinjektion gewonnene, gewaschene Meerschweinchen- oder Kaninchenleukocyten wurden mit Vibrionen und entsprechender Menge Immunsrum bzw. Vibrionen allein in die Meerschweinchenbauchhöhle injiziert. Das Serum stammte von einem mit Vibrionen mehrmals vorbehandelten Kaninchen und hatte den Titre 0,003.

Meerschweinchen, 275 g. 1,8 g Meerschweinchenleukocyten + 0,09 ccm Serum K. 86 + 15 Oesen *Vibrio Metschnikoff*. Sofort. Massenhaft Vibrionen und reichlich gut isolierte Leukocyten. 5 Min. Viel mehr Granula als Vibrionen. Die Leukocyten enthalten Granula in mäßiger Zahl. 10 Min. Keine Vibrionen, wenige freie Granula, die Leukocyten enthalten dagegen zahlreiche solche. 20 Min. Sehr wenige freie Granula, die Leukocyten voll davon. 30 Min. Keine freien Granula, Leukocyten stark verklumpt. 2 Std. Die Zahl der Granula in den Leukocyten merklich kleiner als vorher. Tier bleibt am Leben, war nie sichtbar schwer krank.

Meerschweinchen, 280 g. 1,5 g Kaninchenleukocyten + 0,06 ccm Serum K. 86 + 10 Oesen *Vibrio Metschnikoff*. Sofort. Gut isolierte Leukocyten und massenhaft Vibrionen in lockeren Haufen. 10 Min. Die freien Vibrionen schon weniger zahlreich, wenige Granula, bedeutende Phagocytose, die Leukocyten mäßig verklumpt. 30 Min. Wenige freie Vibrionen zwischen den Leukocyten, wenige Granula; die teilweise recht stark verklumpten Leukocyten ganz vollgepfropft mit Vibrionen und Granula. 1 Std. Freie Vibrionen kaum zu entdecken, einzelne Granula. 3 Std. Keine freien Vibrionen, die Leukocyten recht gut isoliert. Tier bleibt am Leben.

Meerschweinchen, 270 g. 1,5 g Kaninchenleukocyten + 0,09 ccm Serum K. 86 + 15 Oesen *Vibrio Metschnikoff*. Sofort. Massenhaft nicht agglutinierte Vibrionen und reichlich gut isolierte Leukocyten. 15 Min. Nur ein geringer Teil der injizierten Vibrionen frei, wenige Granula, Leukocyten recht gut isoliert, ganz voller Vibrionen. 30 Min. Wenige freie Vibrionen, wenige Granula, die Leukocyten so vollgepfropft mit Vibrionen, daß eine Zählung derselben unmöglich ist. 1 Std. Keine freien Vibrionen, einzelne Granula. Das Tier sah wenig krank aus, nahm nur etwa 10 g im Gewicht ab und erholte sich rasch und vollständig.

Meerschweinchen, 280 g. 2,3 g Kaninchenleukocyten + 0,15 ccm Serum K. 86 + 20 Oesen *Vibrio Metschnikoff*. Sofort. Massen nicht agglutinierter Vibrionen und reichlich gut isolierte Leukocyten. 10 Min. Die freien Vibrionen etwa halb so zahlreich als sofort nach der Injektion, sehr wenige Granula, bedeutende Phagocytose. 30 Min. Eine recht mäßige Menge freier Vibrionen, wenige Granula, intensive Phagocytose, die Leukocyten wenig verklumpt. 1 Std. Sehr wenige freie Vibrionen, einzelne Granula. 3 Std. Keine freien Vibrionen oder Granula, die in den Zellen eingeschlossen treten schon weniger deutlich hervor. Das Tier geht nach 30 Stunden ein, mit steriler Bauchhöhle. Diese enthält dünnes Exsudat und zahlreiche Fetzen gut färbbarer Leukocyten, die weder Vibrionen noch Granula enthalten.

Meerschweinchen, 290 g. 0,7 g Kaninchenleukocyten + 2 Oesen *Vibrio Metschnikoff*. Sofort gut isolierte Vibrionen und Leukocyten. 15 Min. Die freien Vibrionen weniger zahlreich als anfangs, nicht unbedeutende Phagocytose, die meisten Leukocyten enthalten einige Vibrionen, einzelne viele solche, mehrere aber auch gar keine Vibrionen; keine Granula. 30 Min. Die Leukocyten werden diffus ge-

färbt, sind stark verklumpt zu großen Flecken in dem sonst geklärten Peritonealinhalte, die freien Vibrionen haben noch etwas an Zahl abgenommen, keine Granula. 1 Std. Der herausgeholte Bauchhöhleninhalt enthält nur wenige Leukocyten ohne Vibrionen, mäßig reichlich freie Vibrionen und wenige Granula. 5 Std. Die Vibrionen zahlreicher als vorher, die Leukocyten noch spärlicher. Das Tier geht in der Nacht ein mit dünnflüssigem Peritonealexsudate und Massen von Vibrionen.

Meerschweinchen, 260 g. 0,03 cem Serum K. 86 + 3 Oesen Vibrio Metschnikoff. 30 Min. Die Vibrionen bedeutend weniger zahlreich als sofort nach der Injektion, doch mehr Vibrionen als Granula, keine Leukocyten. 1 Std. Recht zahlreiche Vibrionen, Granula weniger zahlreich als vorher, keine Leukocyten. 2 Std. Die Vibrionen haben in Anzahl noch etwas abgenommen. Wenige Leukocyten. 5 Std. Vibrionen bedeutend zahlreicher als nach 2 Stunden. Das Tier geht in der Nacht ein. Seröses Peritonealexsudat mit Massen von Vibrionen.

Durch die Zusammenwirkung der Leukocyten und des Serums ist eine gewaltige Schutzwirkung erreicht. Serum und Leukocyten allein sind nie im stande, einen ähnlichen Effekt hervorzurufen. Da die Meerschweinchenleukocyten allein im Reagiergläschen keine bakterizide Wirkung entfalten, so muß offenbar das Serum das keimtötende Agens enthalten. Auch die intracelluläre Auflösung der Vibrionen nach der Phagocytose ist der Arbeit der Serumlysine zuzuschreiben. Die Kaninchenleukocyten sind in dieser Hinsicht freilich insofern besser ausgestattet, als sie tatsächlich keimvernichtende Stoffe enthalten. Eine größere Bedeutung bei der Vibrionenvernichtung kommt aber auch ihnen sicherlich nicht zu. Allein versagen sie gegen verhältnismäßig sehr kleine Mengen des Infektionsstoffes. Bei der Immunisierung, die immer eine bedeutende Erhöhung der bakterienvernichtenden Kraft des Tieres veranlaßt, tritt, wie die folgenden Versuche zeigen, keine Aenderung in diesem Verhältnisse ein.

Tabelle III.

Von je 3 Kaninchen, die längere Zeit mit Vibrio Metschnikoff vorbehandelt worden waren, wurden in gewöhnlicher Weise Leukocyten gewonnen und zusammen mit bestimmter Menge Vibrionen einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert. Ein anderes Meerschweinchen bekam eine gleich große Menge Vibrionen und Leukocyten von normalem Kaninchen.

A. Leukocyten von Normalkaninchen.

Meerschweinchen, 300 g. 1,2 g normale Leukocyten + 3 Oesen Vibrio Metschnikoff.

Sofort. Reichlich gut isolierte Leukocyten und Vibrionen.

10 Min. Die freien Vibrionen haben merkbar an Zahl abgenommen, bedeutende Phagocytose, die Leukocyten enthalten durchschnittlich etwa 10—12 Vibrionen; wenige Granula.

20 Min. Wenige freie Vibrionen, einzelne Granula, starke Phagocytose.

30 Min. Keine freien Vibrionen, keine Granula.

Freie Vibrionen waren später auch nicht zu finden. Am 2. Tage sieht das Tier kränker aus und geht nach 27 Stunden ein. Im Peritonealexsudate werden erst nach sorgfältigem Suchen einzelne Vibrionen gefunden.

B. Leukocyten von Immunkaninchen.

Meerschweinchen, 280 g. 1,2 g Leukocyten von Immunkaninchen No. 98 + 3 Oesen Vibrio Metschnikoff.

Sofort. Wie bei A.

10 Min. Die Menge freier Vibrionen etwa wie bei A. Ein Unterschied in Bezug auf die Phagocytose ist auch nicht zu finden.

20 Min. Die freien Vibrionen vielleicht noch spärlicher als bei A, sonst gleich.

30 Min. Wie bei A.

Das Tier bleibt am Leben.

Meerschweinchen, 270 g. 1,2 g normale Leukocyten + 4 Oesen Vibrio Metschnikoff.

Sofort. Reichlich gut isolierte Leukocyten und Vibrionen.

15 Min. Nur unbedeutende Zahl freie Vibrionen, wenige Granula, starke Phagocytose.

30 Min. Keine freien Vibrionen, keine Granula.

Das Tier geht am Ende des 2. Tages ein; Bauchhöhle steril.

Meerschweinchen, 270 g. 1,2 g Leukocyten vom Immunkaninchen No. 145 + 4 Oesen Vibrio Metschnikoff.

Sofort. Wie bei A.

15 Min. Wie bei A, die freien Vibrionen vielleicht noch weniger zahlreich.

30 Min. Wie bei A.

Das Tier blieb am Leben, magerte aber 50 g ab und erholte sich erst langsam.

Meerschweinchen, 280 g. 1 g normale Leukocyten + 4½ Oesen Vibrio Metschnikoff.

Sofort. Reichlich gut isolierte Leukocyten und Vibrionen.

15 Min. Zahlreiche freie Vibrionen, wenige Granula, bedeutende Phagocytose von Vibrionen.

30 Min. Leukocyten stark verklumpt, wenige freie Vibrionen, keine Granula, intensive Phagocytose.

1 Std. Die freien Vibrionen ungefähr so zahlreich wie vorher.

3 Std. Die freien Vibrionen deutlich zahlreicher als nach 1 Stunde, wenige Granula. Der herausgeholte Peritonealinhalt enthält nur wenige Leukocyten.

Das Tier geht in der Nacht ein mit Massen Vibrionen im Bauchhöhlenexsudate.

Meerschweinchen, 275 g. 1 g Leukocyten v. Immunkaninchen No. 144 + 4½ Oesen Vibrio Metschnikoff.

Sofort. Wie bei A.

15 Min. Die freien Vibrionen fast zahlreicher als bei A, sonst gleich.

30 Min. Leukocyten wenig verklumpt, einzelne Granula, sonst wie bei A.

1 Std. Wie bei A.

3 Std. Die Menge freier Vibrionen etwa wie bei A. Leukocyten stark verklumpt, intensive Phagocytose.

Der Ausgang des Versuches genau wie bei A.

Eine stärkere bakterientötende Wirkung als die der normalen Leukocyten besitzen die Immunleukocyten nicht. In den zwei ersten Versuchen konnten die Leukocyten der immunisierten Kaninchen freilich das Leben der Versuchstiere retten, da die Kontrolltiere dagegen eingingen. Der Tod trat aber nicht nach Vermehrung der Vibrionen ein, sondern durch Vergiftung bei steriler oder fast ganz steriler Bauchhöhle. Die Bakterizidie verlief bei den zu vergleichenden Tieren ganz gleichförmig. Dies spricht entschieden dagegen, daß den bakteriziden Stoffen der Kaninchenleukocyten beim Vernichten der Vibrionen eine Bedeutung beizumessen wäre. Die bedeutende keimvernichtende Kraft, welche das Tier während der Infektion erworben hat, wird nicht bei den Leukocyten wiedergefunden, während eine der Widerstandsfähigkeit des Tieres entsprechende Erhöhung der Serumbakterizidie leicht zu konstatieren ist. Die Sera der immunisierten Kaninchen hatten folgende Titre: K. 98 0,001, K. 144 und 145 0,005. Nichtsdestoweniger ist die Schutzwirkung der Immunleukocyten etwas größer als die der normalen. Die große Bedeutung der Leukocyten liegt nämlich darin, daß sie die Vibrionen und ihre Zerfallsprodukte aufnehmen und aufspeichern und in dieser Weise die Bakteriengifte unschädlich machen. Die Immunleukocyten sind in dieser Hinsicht besser ausgestattet als die normalen. Die Immunisierung hat die normale Funktion der Leukocyten, die Bakteriengifte zu beherbergen, verstärkt. Eine Aufgabe bei der Vibrionenvergiftung kommt ihnen normalerweise nicht zu und in dieser Hinsicht haben sie bei der Immunisierung auch nichts gewonnen.

Die heilvolle Wirkung der Leukocyten ist damit nicht beendigt. Es leuchtet sofort ein, daß eine bedeutend größere Menge Vibrionen durch

das gleiche Quantum Serum bei Anwesenheit von Leukocyten in der Bauchhöhle aufgelöst wird als sonst. Werden Meerschweinchenleukocyten zum Versuche verwendet, so tritt gewöhnlich eine rapide Umwandlung der Vibrien in Granula ein. Man bekommt den Eindruck, daß die Leukocyten Komplement spenden. In Anbetracht der verstärkenden Wirkung, welche diese Leukocyten auf die Serumbakterizidie im Reagierglase üben, ist diese Möglichkeit vielleicht nicht ganz zu verneinen. In Bezug auf die Kaninchenleukocyten liegt dagegen keine Veranlassung vor, eine Abgabe von Komplement anzunehmen. Das für die gesteigerte Vibrionenauflösung unbedingt nötige Komplement muß folglich einen anderen Ursprung haben. Man dürfte sich nicht irren, wenn man annimmt, daß die Quelle des Komplements in dem kreisenden Blute zu suchen ist und daß die Leukocyten eben durch die Aufnahme der Bakteriengifte ein Ausscheiden von Komplement aus den Gefäßen ermöglichen, das sonst nicht stattfinden würde.

Außer der bakteriolytischen ist noch eine Wirkung des Serums zu erwähnen. Schon das normale Serum besitzt die Fähigkeit, die Phagocytose zu erleichtern. Diese Eigenschaft kommt dem Immunserum in noch höherem Grade zu.

Tabelle IV.

2 Meerschweinchen wurden in gewöhnlicher Weise mit Kaninchenleukocyten und Vibrien injiziert. Das eine bekam außerdem Immunserum von Kaninchen, das andere die gleiche Menge Normalkaninchenserums.

A. Mit Normalserum.

Meerschweinchen, 300 g. 1,5 g Leukocyten + 0,1 ccm Normalkaninchenserum + 10 Oesen Vibrio Metschnikoff.

Sofort. Gut isolierte Leukocyten und massenhaft nicht agglutinierte Vibrien.

5 Min. Phagocytose begonnen, die meisten Leukocyten enthalten 6—8 Vibrien, viele erheblich weniger, einzelne noch mehr.

10 Min. Die freien Vibrien sichtbar, weniger zahlreich als sofort, die Phagocytose etwas fortgeschritten.

20 Min. Freie Vibrien in bedeutender Zahl; ziemlich starke Phagocytose.

B. Mit Immunserum.

Meerschweinchen, 300 g. 1,5 g Leukocyten + 0,1 ccm Serum K. 86 + 10 Oesen Vibrio Metschnikoff.

Sofort. Wie bei A.

5 Min. Keine Agglutination, Leukocyten mäßig verklumpt, die freien Vibrien schon bedeutend weniger zahlreich als sofort nach der Injektion, intensive Phagocytose, die meisten Zellen sind so voller Vibrien, daß eine Zählung nicht möglich ist, in anderen können 40—50 solcher gezählt werden.

10 Min. Wenige freie Vibrien, sehr wenige Granula.

20 Min. Freie Vibrien kaum zu entdecken, einzelne Granula.

Das Immunserum fördert in weit höherem Grade die phagocytäre Wirksamkeit der Leukocyten als das Normalserum. Die Immunisierung hat also zu Neubildung noch einer Substanz in Serum Veranlassung gegeben. Das Vorkommen solcher Substanzen wurde schon vor geraumer Zeit von Metschnikoff angenommen und von ihm Stimuline genannt. Er nimmt nämlich an, daß sie auf die Zellen einen Reiz zur stärkeren Phagocytose ausüben. Wright und Douglas¹⁾, welche diese Stoffe im Normalserum studiert haben, sind der Ansicht, daß sie die Wirkung der Phagocytose verhindernd, also negativ chemotaktischer Substanzen der Bakterien neutralisieren, und nennen sie deshalb Opsonine. Diese letzte Anschauung scheint mir zutreffender zu sein. Es ist kaum wahrscheinlich, daß die Leukocyten des immunisierten Tieres beständig

1) Wright and Douglas, Lancet. 1904. Vol. II. p. 1138.

der Wirkung eines Reizmittels solcher Stärke ausgesetzt werden, daß es schon in starker Verdünnung intensive Phagocytose hervorruft. Die Metschnikoffsche Theorie liefert auch keine Erklärung, warum diese Stoffe bei den Bakterienleibern in Verbindung treten. Behandlung des Serums mit Bakterien beraubt dieses der Opsonine ebenso wie der bakteriolytischen Immunkörper, während die Leukocyten keinen solchen Effekt hervorrufen. Darin geschieht keine Aenderung, wenn die Bakterien vorher auch wiederholt gewaschen worden waren. Die negativen, Chemotaxis bewirkenden Substanzen können deshalb nicht Exkretstoffe sein. Sonst müßte es gelingen, die virulenten Bakterien dieser Eigenschaft zu berauben. Die gewaschenen Bakterien werden aber von den Leukocyten nicht leichter aufgenommen als die gewöhnlichen, und Zusatz von Immunserum fördert, wie die folgende Tabelle zeigt, die Phagocytose der gewaschenen Bakterien genau so, wie das für die gewöhnlichen vorher gefunden wurde.

Tabelle V.

Eine Aufschwemmung von 10 Oesen virulenten *B. typhi* in 25 ccm Kochsalzlösung wurde nach einstündigem Belassen bei + 37° zentrifugiert. Der Bodensatz wurde von neuem in destilliertem Wasser aufgeschwemmt, 3 Stunden im Brutschrank belassen und danach zentrifugiert. Nach zweimaligem Wiederholen dieses Verfahrens wurden die Bakterien in zwei Teile geteilt und jeder zusammen mit Kaninchenleukocyten in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens injiziert. Das eine von den Tieren bekam außerdem Typhusimmunserum von Kaninchen.

Meerschweinchen, 270 g. 0,7 g Leukocyten
+ 5 Oesen gewaschener Typhusbacillen.

Sofort. Bakterien und Leukocyten gut isoliert.

30 Min. Die freien Bakterien nicht merkbar geringer in Zahl, beginnende Phagocytose, einzelne Leukocyten enthalten wenige, höchstens 6—8 Bakterien.

1 Std. Reichlich freie Bakterien, Leukocyten verklumpt; einzelne von ihnen enthalten recht viele Stäbchen, die meisten wenige oder gar keine.

2 Std. Die freien Bakterien fast ebenso zahlreich wie vorher.

Meerschweinchen, 260 g. 0,7 g Leukocyten
+ 5 Oesen gewaschener Typhusbacillen
+ 0,01 ccm Serum K. 71.

Sofort. Keine Agglutination, Leukocyten gut isoliert.

30 Min. Die freien Bakterien bedeutend weniger zahlreich als sofort, bedeutende Phagocytose, 20 oder mehr Bakterien in den Zellen.

1 Std. Wenige freie Bakterien, Leukocyten verklumpt, fast alle ganz voll mit Bakterien.

2 Std. Nur einzelne freie Bakterien.

Getötete Bakterien verhalten sich in den genannten Beziehungen wie die lebenden. Die negativ chemotaktischen Substanzen sind offenbar integrierende Teile der Bakterienzellen und werden erst bei Auflösung derselben frei gemacht. Ähnlich verhalten sich übrigens gewisse positive, Chemotaxis hervorrufoende Stoffe. So konnte Buchner¹⁾ nachweisen, daß die pyogenen Stoffe der Bakterien Zellenbestandteile sind.

Von großem Interesse ist die Frage, ob die Opsonine hitzebeständig sind oder nicht. Wright und Douglas fanden, daß die Eigenschaft des Serums, die Phagocytose zu fördern, durch 1½-stündiges Erhitzen bei + 60° aufgehoben wurde, und folgerten daraus, daß die Opsonine durch diese Behandlung zerstört werden. Dieser Ansicht schloßen sich auch Gruber und Futaki²⁾ an. Inzwischen konnte Dean³⁾ bei anderer Versuchsanordnung nachweisen, daß auch bei + 60° erhitztes Normalserum phagocytosefördernd wirkt. Bei meinen Versuchen mit Immunsera habe ich weder in der Bauchhöhle noch im Reagiergläschen

1) Buchner, H., Berliner klin. Wochenschr. 1890. p. 673.

2) Gruber und Futaki, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 6.

3) Dean, G., Proc. of royal soc. Serie B. Vol. LXXVI. 1905.

einen Unterschied zwischen nicht erhitztem und $\frac{1}{2}$ Stunde bei $+ 60^{\circ}$ erhitztem Serum finden können.

Tabelle VI.

A.	B.
Meerschweinchen, 270 g. 0,5 g Kaninchenleukocyten + 0,05 ccm nicht erhitztes Serum K. 86 + 5 Oesen Vibrio Metschnikoff.	Meerschweinchen, 270 g. 0,5 g Kaninchenleukocyten + 0,05 ccm Serum K. 86 erhitzt $\frac{1}{2}$ Stunde bei $+ 60^{\circ}$ + 5 Oesen Vibrio Metschnikoff.
Sofort. Vibrionen und Leukocyten gleichförmig verteilt.	Sofort. Wie bei A.
10 Min. Die freien Vibrionen etwa halb so zahlreich als sofort nach der Injektion, wenige Granula, starke Phagocytose.	10 Min. Die freien Vibrionen nicht zahlreicher als bei A, starke Phagocytose.
30 Min. Wenige freie Vibrionen, wenige Granula, Leukocyten mäßig verklumpt, voller Vibrionen.	30 Min. Ein deutlicher Unterschied von A ist weder in Bezug auf die Menge freier Vibrionen noch auf die Intensität der Phagocytose zu finden.
1 Std. Sehr wenige freie Vibrionen, noch weniger Granula.	1 Std. Wie bei A.
2 Std. Keine freien Vibrionen, keine Granula.	2 Std. Wie bei A.

Auch nicht nach Erhitzen $\frac{1}{2}$ Stunde bei 75° hat das Serum seine Eigenschaft, Phagocytose zu fördern, eingebüßt. Ähnlich verhält sich auch das Typhusimmunserum. Etwas abschwächend scheint diese Behandlung doch zu wirken und die Leukocyten werden beim Verwenden solchen Serums stärker verklumpt als mit nicht erwärmtem. Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erhitzen des Serums bei $80-85^{\circ}$ ist die Phagocytose auch in der Bauchhöhle stark herabgesetzt. Ein genaues Feststellen, bei welchem Hitzegrade die Wirkung der Opsonine endgültig aufgehoben wird, ist mit dieser Methode übrigens schwer zu erreichen, da auch ohne Immunserum geringe Phagocytose stattfindet. Diese Hitzebeständigkeit der Opsonine bietet doch meines Erachtens keinen genügenden Grund für die Annahme, daß sie mit den bakteriolytischen Immunkörpern identisch sein würden. Solchenfalls müßten Serumverdünnungen mit gleichem Titre verschiedener Sera in gleich hohem Grade phagocytosefördernd wirken. Dies trifft aber keineswegs immer zu.

Von den zwei Leistungen des Tieres im Kampfe gegen die Infektion, die in den Vordergrund treten, nämlich das Vernichten der Parasiten und das Schützen der empfindlichen Körperzellen vor der Wirkung der giftigen Bakterienstoffe, wird das erste von dem Serum vollführt, während das letztere die Aufgabe der Leukocyten ist. Zwischen den beiden besteht aber eine wundervolle Wechselwirkung, indem die Schutzmittel sich in ihrer Wirkung gegenseitig unterstützen. Das Immunserum beschleunigt und verstärkt die Phagocytose und bewirkt dadurch ein rascheres und vollständigeres Beseitigen der Giftstoffe durch die Leukocyten. Dies ermöglicht andererseits die Zufuhr des zur Bakteriolyse nötigen Komplements.

Nachdruck verboten.

Zur Agglutinoidfrage.

[Aus dem kais. Institut für Infektionskrankheiten in Tokio (Direktor: Prof. Dr. S. Kitasato).]

Von Dr. G. Shibayama, Abteilungsvorsteher im Institut.

Nach Joos (1) ist das Agglutinin von Typhusimmunserum keine einheitliche Substanz, sondern besteht aus zwei verschiedenen Anteilen, einem thermostabilen Agglutinin, welches bei der Erwärmung auf 65° C keine Veränderung erfährt, und einem thermolabilen Agglutinin, welches bei 60–62° modifiziert wird. Dieses modifizierte Agglutinin wird von den Typhusbacillen noch getragen, ohne sie zu agglutinieren. Dieselbe Modifikation des Agglutinins können wir ferner bei Einwirkung von Säuren, Alkalien, Chloroform etc. oder bei langem Stehen des Serums erhalten. Eisenberg und Volk (2) bezeichneten solches modifiziertes Agglutinin als Agglutinoid, analog dem bekannten Toxoid und Komplementoid, unter dem man sich vorstellt, daß die labile funktionelle Gruppe verloren und die stabile, die spezifische Bindung besorgende haptophore Gruppe behalten hat. Bail (3) kam bekanntlich auf Grund seiner Untersuchungen zu der Vorstellung, daß das Agglutinoid ein inaktiviertes Agglutinin ist und daß es wieder durch normales Meerschweinchenserum oder besser durch Peritonealexsudat von Meerschweinchen reaktiviert wird. R. Paltauf (4) meint dagegen, daß Bail zweifellos nach den Untersuchungen von Joos über thermostabiles und thermolabiles Agglutinin gearbeitet und die Beobachtungszeit der Versuche nicht entsprechend lange ausgedehnt habe, so daß Bail vielleicht auch Effekte normaler Agglutinine als Komplementierung aufgefaßt habe.

M. Ōwada (5), Assistenzarzt im hiesigen Institute, der auf meine Veranlassung mit Agglutinoid von Typhusimmunserum gearbeitet hat, fand bei den Versuchen, daß die Agglutinoidzone verschiedener Typhuspferdesera durch Zusatz von normalem Kaninchen-serum reaktiviert wird. Die zu diesen Versuchen verwandten sind zwei alte, mit Karbolsäure (0,5-proz.) konservierte Typhuspferdesera, A und B.

Typhuspferdeserum A ist solches, welches ich im Jahre 1903 über den indischen Ozean nach Deutschland mitgebracht und wieder über den Ozean nach Japan zurückgebracht habe. Also hat das Serum zweimal wenigstens 3 Wochen lang unter der Einwirkung der Tropenhitze gestanden, obwohl es vor Tageslicht geschützt wurde.

Typhuspferdeserum B ist solches, welches auch im Jahre 1903 bei der japanischen Ausstellung in Ōsaka vom hiesigen Institute ausgestellt wurde. Also hat das Serum unter der Einwirkung von Tageslicht und Zimmertemperatur jahrelang gestanden.

Die beiden Typhuspferdesera zeigten bei den Agglutinationsversuchen immer eine deutliche und ziemlich breite Agglutinoidzone, wenn sie auch bei verschiedenen Typhusstämmen verschieden war, wie es unten die Tabellen I und II zeigen¹⁾.

1) Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Konzentration der Bakterien-aufschwemmungen nach Auftreten der Agglutinoidzone eine große Rolle spielt. Unser Versuch stimmt mit dem von Eisenberg und Volk überein, wie wir es der

Tabelle I.
Agglutination von Typhusperdeserum A.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	+	+	+	+	+	++	+	—
24 "	—	+	++	++	++	++	+++	++	+

Zeichenerklärung: +++ vollkommene Agglutination, ++ fast vollkommene, + unvollkommene, ± Spuren von Agglutination und — keine Agglutination.

Tabelle II.
Agglutination von Typhusperdeserum B.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	+	+	+	++	+	+	+	—
24 "	—	+	+	+	+++	++	++	+	—

Tabelle III.
Agglutination von Typhusperdeserum B auf verschieden dichten Typhusbacillen-
aufschwemmungen.

Art der Auf- schwemmung Ver- dünnungen	Original- aufschwemmung			2-fach verdünnt mit phys. NaCl- Lösung			3-fach verdünnt mit phys. NaCl- Lösung			4-fach ver- dünnt mit phys. NaCl- Lösung			5-fach ver- dünnt mit phys. NaCl- Lösung		
	1 Std.	3 Std.	24 Std.	1 Std.	3 Std.	24 Std.	1 Std.	3 Std.	24 Std.	1 Std.	3 Std.	24 Std.	1 Std.	3 Std.	24 Std.
1: 10	+	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1: 20	—	+	++	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1: 50	++	++++	++++	+	+	++	—	—	—	+	—	—	—	—	—
1: 100	++	++++	++++	++	++	++++	+	++	++	++	—	—	—	—	—
1: 200	++	++++	++++	++	++++	++++	++	++++	++++	++	+	+	—	+	+
1: 500	++	++++	++++	++	++++	++++	+	++	++	++	+	++	+	+	+
1: 1000	++	++++	++++	+	++	++	+	++	++	++	++	++	+	++	++
1: 2000	—	++	++	—	+	++	—	+	+	—	+	++	—	++	++
1: 5000	—	++	+	—	+	++	—	+	+	—	+	++	—	+	++
1:10 000	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	+	+
1:20 000	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	+	+

Versetzt man diese Sera mit einem Normalkaninchenserum in gleichen Verdünnungen oder in jedem Röhrchen im Verhältnis 1:100, so erzielt man ganz andere Resultate (s. Tabellen IV u. V).

Aus dem nachstehenden Versuche ersehen wir also, daß eine Art Reaktivierung des Agglutinoides durch Zusatz von Normalkaninchenserum eintritt. Es fragt sich nun, ob diese Reaktivierung auf Mitwirkung von Normalagglutininen des Kaninchenserus beruht. Bei unseren Versuchen gibt es aber keine Frage des Normalagglutinins, da alle Kaninchensera, die wir bei Versuchen angewandt haben, über 20-fache Verdün-

Vollständigkeit halber unten in Tabelle III zeigen. So haben wir bei unseren Versuchen stets eine Bakterienaufschwemmung von einer bestimmten Dichte (eine Oese von 10 ccm von physiologischer Kochsalzlösung) angewandt.

Tabelle IV und V.

1 ccm von Typhusperdeserum A oder B und 1 ccm von Normalkaninchenserum mit 8 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Diese 10-fache Verdünnung von Typhusserum A oder B wurde in verschiedenen Verdünnungen der Bakterienaufschwemmung zugefügt. Noch auf andere Weise, mit gleicher Menge (im Verhältnis 1:100) von Normalkaninchenserum in verschiedenen Verdünnungen des Typhusperdeserum versetzt, erzielt man auch die gleichen Resultate.

Tabelle IV.

Agglutination von Typhusperdeserum A mit Normalkaninchenserum.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	+	+	+	+	+	—	—	—	—
3 "	++	++	++	++	+	+	—	—	—
24 "	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+

Tabelle V.

Agglutination von Typhusperdeserum B mit Normalkaninchenserum.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	++	++	++	++	++	+	+	—	—
3 "	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	—
24 "	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	—

nung die Typhusbacillen niemals agglutinierten. Weiter wird Normalkaninchenserum durch 10 Minuten langes Erhitzen auf 56° seiner Reaktivierungsfähigkeit beraubt, während Normalagglutinin diese Einwirkung gut verträgt. Außerdem haben wir in 2 ccm von Normalkaninchenserum zwei Typhusagarkulturen suspendiert und 1 Stunde bei 37° gehalten, zentrifugiert und von Bodensatz befreit. Ferner haben wir im Zentrifugat nochmals zwei Typhusagarkulturen suspendiert, nach 1-stündigem Verweilen im Brütschranke zentrifugiert. Ein solch behandeltes Normalkaninchenserum, welches seines Normalagglutinins von Typhusbacillen beraubt wurde und selbst in 5facher Verdünnung sich nicht mehr agglutinierte, hat noch die Fähigkeit, die Agglutinoidzone in Typhusperdesera verschwinden zu lassen. Alle Versuche beweisen also, daß die Reaktivierung des Agglutinoides nicht auf Normalagglutinin von Kaninchenserum beruht.

Nun haben wir untersucht, ob das Serum anderer Tierspecies auch das Agglutinoid des Typhusperdeserums reaktiviert. In dieser Hinsicht haben wir Normalserum von Pferden, Meerschweinchen, Hunden, Hühnern, Tauben etc. untersucht; aber keines davon hatte das Vermögen, die Agglutinoidzone der Typhusperdesera zu reaktivieren.

Bei den mehrfach wiederholten Versuchen mit agglutinoidhaltigem Typhuskaninchenserum konnten wir das Verschwinden der Agglutinoidzone durch Zusatz von Normalkaninchenserum nicht konstatieren.

Da wir zu dem Schlusse kamen, daß die Reaktivierung von Agglutinoiden durch Zusatz von Normalkaninchenserum nicht auf der Wirkung des Normalagglutinins beruht und daß bei bisherigen Untersuchungen nur Kaninchenserum allein diese Reaktivierungsfähigkeit für Agglutinoiden von Typhusperdeserum, aber nicht für die von Typhuskaninchenserum besitzt, haben wir nach anderer Richtung untersucht.

Wenn eine Art Reaktivierung oder Verschwinden von Agglutinoid durch Zusatz von Normalkaninchenserum sich um die Komplementierung von Agglutinoid, im Sinne von Komplementierung des Ambozeptors, handelt, so muß man die Konstitution der Agglutinine in vollkommene Analogie mit den Bakteriolyseinen und Hämolyseinen oder in einer Reihe mit Rezeptoren dritter Ordnung nach Ehrlich setzen, wie Bail annimmt. Zunächst haben wir also diese Frage untersucht.

Nach den bisherigen Untersuchungen verhalten sich die Agglutinine verschiedener Immunsera gegen die Einwirkung von Wärme verschieden, so sind z. B. Typhusagglutinine widerstandsfähiger als Cholera- und Pestagglutinine. Pick (6) fand bei fraktionierter Salzfallung des Serums, daß die Agglutinine verschiedener Immunsera in verschiedenen Globulinen enthalten sind, so z. B. daß das Typhusagglutinin beim Pferde im Pseudoglobulin und bei Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen im Euglobulin enthalten ist. Weiter ist das Choleraagglutinin beim Pferde im Gegensatz zum Typhusagglutinin fast ausschließlich im Euglobulin enthalten. Ob zwischen der Empfindlichkeit der Globuline gegen Erhitzen und der Art der Globuline, welche die Träger der Agglutinine sind, ein gewisser Zusammenhang besteht, ist zur Zeit noch unentschieden.

Nach unseren umfangreichen Untersuchungen sind die Agglutinine von Typhuspferdeseris gegen die Einwirkung der Wärme nicht immer gleich widerstandsfähig und die Breite der Agglutinoidzone ist ziemlich wechselnd und unregelmäßig bei verschiedenen Typhusseris. Wir haben hier die Versuche mit 3 Typhuspferdesera (No. 2, 3 u. 21) angestellt, welche nach 3 Stunden bei 37° bei Verdünnung 1:20000 die Typhusbacillen prompt und regelmäßig agglutinierten. Die Typhussera, verdünnt mit physiologischer NaCl-Lösung (1:20), wurden $\frac{1}{2}$ Stunde auf verschiedener Temperatur erhitzt und untersucht (s. Tabellen VI—VIII).

Hier hat sich bei Seris ganz verschiedenes Verhalten gegen die Einwirkung der Hitze gezeigt.

Besonders ist die Sache interessant, wenn man Serum anstatt mit physiologischer Kochsalzlösung mit destilliertem Wasser verdünnt (1:20) und erhitzt, da die Eiweißkörper des Serums in dieser Verdünnung selbst bei Einwirkung von hohen Temperaturen kaum koagulieren.

Tabelle VI.
Agglutination von Typhuspferdeserum No. 2.

1) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 65° erhitzt.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	—	+	+	+	+	+	+	+	—
3 "	—	+	++	++	++	+	+	+	—
24 "	+	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+
2) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 70° erhitzt.									
1 Std.	—	—	±	+	+	+	—	—	—
3 "	—	—	+	+	++	+	—	—	—
24 "	—	—	+	+	+++	+++	+	—	—
3) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 75° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—

5*

Tabelle VII.
Agglutination von Typhusserum No. 3.
 1) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 60° erhitzt.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	+	+	+	—	—	—	—	—	—
3 "	++	++	+	—	—	—	—	—	—
24 "	++	++	+	—	—	+	++	++	++
2) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 62° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	+	++	++	++
3) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 65° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	+	++	++	++
4) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 68° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	+	++	++
5) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 70° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	+	++	+
6) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 75° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle VIII.
Agglutination von Typhusperdeserum No. 21.
 1) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 75° erhitzt.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	+	+	+	+	—	—	—	—	—
3 "	+	++	++	+	—	—	—	—	—
24 "	++	+++	+++	+++	++	+	—	—	—
2) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 78° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Beiträge zur Kenntnis der Hämagglutinine.

[Aus der medizinischen Klinik der Universität Würzburg (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. v. Leube).]

Von Dr. H. Lüdke, Assistenten der medizinischen Klinik.

Untersuchungen über die Hämagglutination liegen zur Zeit im Gegensatz zu zahlreichen Arbeiten über die Hämolyse in recht geringem Umfang vor. Bei einem kurzen Ueberblick über die einschlägige Literatur finden wir nur die Ansätze eines Studiums der Hämagglutinine; einerseits beschränkte sich die Bearbeitung dieser Reaktionskörper nur auf die einfache Feststellung der spezifischen Wirkungsweise der natürlichen und immunisatorisch erhaltenen Hämagglutinine, andererseits beschäftigte sich nur eine kleine Anzahl von Arbeiten mit vergleichenden Studien über die Konstitution der Agglutinine im allgemeinen unter Zugrundelegung dieser Substanzen. Wieder andere Forscher stellten Untersuchungen über die Wirkungsweise der Hämagglutinine unter pathologischen Zuständen an.

Bordet (1) konstatierte zuerst die Gegenwart von Hämagglutininen in hämolytischen Seris. Danach folgte eine kurze Notiz in den Hämolysinarbeiten Ehrlichs und Morgenroths (2), die eine Konstitution dieser Körper analog den Bakterienagglutininen aus einem haptophoren und einem agglutinophoren Bestandteil annahmen.

Eine der wichtigeren Arbeiten war die von Malkoff (3) über die Spezifität der in Normalseris nachzuweisenden Agglutininen, der sich weitere, den gleichen Gegenstand behandelnde Untersuchungen von Lüdke (4) anschlossen. Mit der Herkunft und Wirkungsweise der Hämagglutinine beschäftigte sich eine Arbeit von Sick (5). Darauf folgte, wenn wir einzelne kleinere Arbeiten und unwesentlichere Mitteilungen übergehen, eine Arbeit von v. Baumgarten (6), in der dieser Autor seine im Verein mit Dömény früher angestellten Untersuchungen über die Hämolyse und Hämagglutination in zusammenfassender Weise vorführte.

Wir haben mit vorliegender Arbeit im ersten Abschnitt teils Nachprüfungen bereits publizierter Untersuchungen über die Hämagglutination, teils neue Versuche über die qualitativen Differenzen zwischen den Hämagglutininen des Normal- und Immunserums zu bringen beabsichtigt; der zweite Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage der Identität der Agglutinine mit den Immunkörpern des hämolytischen Serums.

Einige Bemerkungen über die angewandte Methodik bei unseren Versuchen seien vorausgeschickt. In der technischen Ausführung der Versuche wurden die bereits von anderen Autoren beschriebenen Methoden befolgt. Nur ganz frisches, defibriniertes Blut wurde verwandt; als Suspensionsflüssigkeit isotonische, 0,875-proz. Kochsalzlösung benutzt. Die Aufschwemmung der Erythrocyten in ihrem eigenen Serum war wegen der die Versuche störenden Nebenwirkungen, Komplementierungen oder antikomplementären Einflüssen auf das zugesetzte Serum unzulässig.

Für unsere Untersuchungen, die sich nur auf Agglutination und Hämolyse der Blutscheiben erstreckten und die feineren Form- und Volumveränderungen der Erythrocyten weniger berücksichtigten, schien

die Beobachtung der in dieser Kochsalzlösung aufgeschwemmten Blutkörperchen bei Zimmertemperatur ausreichend. Gemischt wurden — wenn nicht Verdünnungen des heterogenen Serums zwecks Ausschaltung oder Verlangsamung der Hämolyse mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen wurden — stets eine große Platinöse des Blutkörperchen-Kochsalzlösungsgemisches mit einer kleineren, etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der ersteren fassenden Oese des betreffenden Serums. Die Beobachtungsdauer beschränkte sich auf 2 Stunden; nach späteren Terminen waren keine Veränderungen mehr konstatierbar. Die Präparate wurden im Hängetropfen sofort nach der Mischung und danach, je nach der Schnelligkeit des Eintritts der Agglutination resp. Hämolyse, alle Viertelstunden durchmustert.

Die ersten Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Nachweis differenter, durch chemische und thermische Einwirkungen voneinander trennbarer Agglutinine in verschiedenen Serumarten wie mit Versuchen über qualitative Unterschiede zwischen den Hämagglutininen des Normal- und Immunserums.

Wir bringen im folgenden in Kürze die Ergebnisse dieser in einer großen Reihe von wiederholten Untersuchungen stets gleich ausgefallenen Befunde.

Frisch gewonnenes, normales Kaninchenserum, das in Mengen von 0,5—0,3 ccm 1 ccm 5-proz. Meerschweinchenblutes nach 2-stündigem Verweilen im Thermostaten fast vollständig zur Lösung brachte, agglutinierte in der Verdünnung 1:1 fast sofort Meerschweinchenerythrocyten. In den Verdünnungen 1:10 und 1:20 trat in einzelnen Fällen noch nach längerer Einwirkungszeit Häufchenbildung auf. Wurde das Kaninchenserum $\frac{1}{2}$ Stunde bei 50—53° C im Wasserbade erhitzt, so trat noch in Verdünnung 1:1, bisweilen noch bei 1:10 und 1:20 Häufchenbildung auf. Ebenso war dasselbe nach 4—5-tägigem Stehenlassen noch im stande, bei 1:1 Agglutination herbeizuführen, bei 1:10 und 1:20 trat unvollständige Agglutination ein. Erhitzung auf 53—60° C während $\frac{1}{2}$ Stunde ergab meist auch noch vollkommene Häufchenbildung des Meerschweinchenblutes. In anderen Fällen jedoch trat bei derselben Temperatur keine Häufchenbildung mehr auf, ebenso wenig wurde Agglomeration beobachtet. Die Annahme Rodets (7), daß gewisse Normalsera schon bei 55—58° C ihre Agglutinationsfähigkeit für einzelne Bakterienstämme verlieren, war für diese Fälle nicht zulässig. Einzelne Kaninchensera ergaben nach dem Erhitzen auf 52° C in der Verdünnung 1:1 nur noch das Phänomen der Agglomeration. Ein weiteres Kaninchenserum hatte nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erwärmen auf 52° C seine Agglutinationsfähigkeit für Meerschweinchenblutkörperchen so gut wie vollständig eingebüßt, nur noch sehr vereinzelt, agglomerierte Haufen waren im Präparat nachzuweisen. Im allgemeinen ergaben jedoch nur sehr wenige normale Kaninchensera eine Einbuße ihres Agglutinationsvermögens bei 50—55° C; in wenigen Fällen war eine gewisse Abnahme der Agglutinationskraft zu erkennen.

Ebenso wie die Agglutinationsfähigkeit war auch die hämolytische Kraft des normalen Kaninchensерums bei differenten Tieren verschieden stark ausgeprägt; bisweilen bewirkten erhöhte Zusatzdosen von Serum eine Spur von Lösung der Meerschweinchenblutkörperchen; in anderen Fällen wurde Meerschweinchenblut durch geringe Serumquantitäten zur glatten Hämolyse gebracht. Es fiel auf, daß Parallelen zwischen schwacher

hämolytischer Fähigkeit und gut ausgeprägter Agglutinationskraft und starker hämolytischer Eigenschaft und schwächer ausgeprägter Agglutinationsfähigkeit zu konstatieren waren.

Weitere Versuche wurden mit Hundeserum angestellt. Frisch gewonnenes Hundeserum brachte in Mengen von 0,5—0,1 ccm 1 ccm einer 5-proz. Schweineblutaufschwemmung zur Hämolyse. Ochsenblut- und Hammelblutkörperchen wurden auch bei Zusatz von 0,5 ccm Hundeserum nicht in Lösung überführt.

In Verdünnung 1 : 1 zu Ochsenblut gebracht, führte etwa 2—3 Tage altes Hundeserum zur Häufchenbildung. Unvollkommene Agglutination wurde noch in Verdünnung 1 : 10 beobachtet. In gleicher Weise wurden Hammelblutkörperchen beeinflusst. Schweineblut kam, entsprechend der raschen Lösungsfähigkeit durch Hundeserum, auch schneller zur Agglutination. Wurde das Hundeserum unter sterilen Bedingungen 5—6 Tage im Eisschranke aufbewahrt, so hatte es in vielen Fällen seine Agglutinationsfähigkeit für Ochsenblutkörperchen eingebüßt, auch Hammelblutkörperchen wurden danach nicht mehr agglutiniert, während das stärker beeinflussbare Schweineblut noch vollständige Häufchenbildung zeigte.

In anderen Fällen waren die Lösungsverhältnisse durch Hundeserum etwas verschoben; 0,2 und 0,1 ccm frischen Hundeserums bewirkten noch Lösung schwächeren Grades auf Ochsenblut, 0,3 und 0,4 ccm dagegen lösten diese Blutart vollständig, während wieder 0,4 ccm Hammelblut nicht in Lösung überführte.

Wurde Hundeserum, das Ochsenblut noch stärker agglutinierte, Hammel- und Schweineblut zur vollständigen Agglutination brachte, $\frac{1}{2}$ Stunde bei 50—55° C erhitzt, so war die Agglutinationskraft für Ochsenblut damit völlig verschwunden, während dieselbe für Hammel- und Schweineblut unverändert bestehen blieb. Erhitzung auf 55—60° C löste nur noch Agglutination der Schweineblutkörperchen aus, bisweilen war hier bloße Agglomeration zu beobachten. Die einzelnen Blutkörperchenarten konnten so entsprechend ihrer differentiellen Beeinflussung durch Erhitzen des Hundeserums bei höheren Temperaturgraden in ihrer Agglutinationsfähigkeit differenziert werden.

In der Annahme Sicks, daß Hundeserum, das Rinderblutkörperchen zur Hämolyse brachte, diese nicht zu agglutinieren im stande war, fehlt die Prüfung des inaktivierten Hundeserums, das in jedem Falle Ochsenblutkörperchen zur Agglutination bringt. Schon von v. Baumgarten war die Ansicht Sicks, der, gestützt auf diesen Befund, nähere Beziehungen zwischen Hämolsinen und Hämagglutininen negierte, zurückgewiesen worden.

Frisch gewonnenes normales Ochsenserum brachte in der Verdünnung 1 : 1 Kaninchen- wie Meerschweinchenblutkörperchen fast sofort zur Agglutination, nach wenigen Minuten waren nur mehr Blutkörperchenschatten, in Form von Häufchen angeordnet, zu erkennen. Erhitzen des Serums auf 52° C hatte auf die Agglutination der Meerschweinchen- wie Kaninchenblutkörperchen keinen Einfluß, da beide Blutarten fast sofort wie zuvor nach dem Zusammenbringen mit Serum agglutiniert wurden. Die Entfärbung der Blutkörperchen, die Hämolyse, fiel dabei weniger auf; nur ein kleiner Teil der Erythrocyten wurde gelöst. Auch nach Filtration des Serums durch Silberschmidtsche Tonzellen war häufiger nur noch eine starke Agglutination im Hängetropfen zu beobachten. Nach einer $\frac{1}{2}$ -ständigen Erhitzung des Serums auf 65—70° C

war noch dicke Häufchenbildung beider Blutarten erkenntlich; allerdings erfolgte jetzt die Agglutination nach längerer Zeitdauer. Eine gewisse Abschwächung der Agglutinationsfähigkeit des Serums war danach nachweisbar.

Frisches Meerschweinchenserum agglutinierte Schweineblutkörperchen in der Verdünnung 1:1 sofort; nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erhitzen auf 50—55° C war die Agglutinationsfähigkeit vollkommen verschwunden; in zwei anderen Fällen war eine Erwärmung des Serums auf 55—60° C notwendig, um dem Serum jede Spur von Agglutinationsfähigkeit zu nehmen.

Ein etwa 4 Wochen altes Pferdeserum agglutinierte Kaninchenblutkörperchen im Verlaufe weniger Minuten; Hammelblutkörperchen wurden nur agglomeriert; nach $\frac{1}{2}$ -stündiger Erhitzung auf 55° C war jede Einwirkung auf Hammelblutkörperchen verschwunden, auch die Agglutination der Kaninchenerythrocyten war schwächer ausgeprägt. Auf 60° C erhitzt, hatte das Serum auch die Agglutinationsfähigkeit für Kaninchenblut völlig eingebüßt.

Bei 3 Tage altem Hühnerserum war prompte Agglutinationsfähigkeit gegenüber Kaninchenblut aufzuweisen, nach ca. 10 Minuten waren nur in Häufchen angeordnete Blutkörperschatten sichtbar; Menschenblutkörperchen wurden nur stark agglutiniert, zum Teil agglomeriert. Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erhitzen auf 55° C war die Lösungs-fähigkeit für Kaninchenblutkörperchen verschwunden und Menschenbluterythrocyten wurden nur noch sehr schwach agglutiniert.

Normales, 3 Tage altes Entenserum brachte in einer Verdünnung von 1:1 Ochsen- und Hammelblut fast sofort zur Agglutination, auch in Verdünnung 1:10 und 1:20 war noch Agglomeration zu beobachten. Erst bei einer $\frac{1}{2}$ -stündigen Erhitzung auf 60—65° C war diese Agglutinationskraft für beide Blutsorten verschwunden; die Angabe von Rodet erwies sich also auch in diesem Falle für die Hämagglutinine nicht zulässig.

Normales, ganz frisches Menschenserum ließ bei Einwirkung auf Kaninchenblutkörperchen fast sofortige dicke Haufenbildung erkennen, die innerhalb weniger Minuten zu einer Entfärbung der Erythrocyten führte; in Verdünnungen von 1:10 und 1:20 war der Eintritt der Agglutination merklich verzögert und Schattenbildung kaum oder überhaupt nicht zu konstatieren. In anderen Fällen wieder trat gleich nach dem Zusatz von frischem Menschenserum zu Kaninchenerythrocyten Entfärbung derselben auf, ohne daß vorausgehende Agglutination sichtbar geworden wäre. Durch Verdünnen des Serums mit physiologischer Kochsalzlösung ließ sich jedoch stets der Eintritt der Agglutination bewerkstelligen.

Nach diesen Einzeluntersuchungen verschiedener Serumarten auf die Empfindlichkeit ihrer Agglutinine höheren Temperaturen gegenüber bringen wir im folgenden Tabellen, die einerseits diese Eigenschaft normaler Sera nochmals erläutern sollen, andererseits Beweise für die Möglichkeit einer Trennung und Differenzierung der in normalen Seris vorhandenen verschiedenen Agglutinine bringen (s. Tabellen p. 73 u. 74).

Wir greifen aus den vorliegenden Tabellen die Hauptergebnisse heraus: Sämtliche Serumarten, die von uns zur Agglutination differenter Blutkörperchen verwandt wurden, zeigten, auch wenn das Serum starke hämolytische Funktionen besaß, deutliche Agglutinationsfähigkeit, zum Teil waren die Schatten in Häufchen geordnet, zum Teil konnte an

a) Frisches Serum.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Meerschweinchenblut	in 5 Min. vollst.
Kaninchenserum		in 5 Min. vollst.
Menschen-serum (Pneumonie)		in 5 Min. vollst.
Hundeserum		sofort vollst., dann Lyse (agglutin. Schatten)

c) 1/2, Stunde auf 55—60° C erhitzt.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Meerschweinchenblut	0
Kaninchenserum		in 5 Min. vollst.
Menschen-serum		unvollst. Agglut.
Hundeserum		geringe Agglomer.

a) Frisches Serum.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Meerschweinchenblut (Pneumonie)	Spur
Kaninchenserum		sofort vollst., dann Lyse (agglutin. Schatten)
Meerschweinchenserum		in 5 Min. vollst.
Hundeserum		Spur

c) 1/2, Stunde auf 55—60° C erhitzt.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Mensch-blut	0
Kaninchenserum		in 5 Min. vollst.
Meerschweinchenserum		in 1/2 Std. vollst.
Hundeserum		0

a) Frisches Serum.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Kaninchenblut	sofort, dann Lyse (agglut. Schatten)
Menschen-serum		sofort, dann Lyse (agglut. Schatten)
Meerschweinchenserum		sofort, dann Lyse (agglut. Schatten)
Hundeserum		in 5 Min. vollst.

b) 1/2, Stunde auf 50—55° C erhitzt.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Meerschweinchenblut	teilw. agglut., teilw. agglomeriert
Kaninchenserum		in 1/2 Std. vollst.
Menschen-serum		in 5 Min. vollst.
Hundeserum		in 5 Min. vollst., keine Schattenbildung

d) 1/2, Stunde auf 60—65° C erhitzt.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Meerschweinchenblut	0
Kaninchenserum		unvollst. Agglut., teilw. Agglomer.
Menschen-serum		0
Hundeserum		0

b) 1/2, Stunde auf 50—55° C erhitzt.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Mensch-blut	0
Kaninchenserum		in 5 Min. vollst.
Meerschweinchenserum		in 1/2 Std. vollst.
Hundeserum		Spur

d) 1/2, Stunde auf 60—65° C erhitzt.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Mensch-blut	0
Kaninchenserum		stark, nicht vollst.
Meerschweinchenserum		in 1/2 Std. vollst.
Hundeserum		0

b) 1/2, Stunde auf 50—55° C erhitzt.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	Kaninchenblut	in 5 Min. vollst.
Menschen-serum		in 5 Min. vollst.
Meerschweinchenserum		in 5 Min. vollst.
Hundeserum		in 1/2 Std. vollst.

c) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 55—60° C erhitzt.d) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 60—65° C erhitzt.

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	} Kaninchenblut	in 5 Min. vollst.
Menschen-serum		in 5 Min. vollst.
Meerschwein-chenserum		in 5 Min. vollst.
Hundeserum		0

Serum	Blutkörperchen	Agglutination
Entenserum	} Kaninchenblut	in $\frac{1}{2}$ Std. vollst.
Menschen-serum		in 5 Min. vollst.
Meerschwein-chenserum		in 10 Min. vollst.
Hundeserum		0

kleineren Häufchen die Entfärbung beobachtet werden. Im allgemeinen war in manchen Fällen die Häufchenbildung nur schwach ausgeprägt, indem nur wenige Erythrocyten sich in Häufchen zusammenballten, und ein großer Teil von Erythrocyten ohne vorausgehende Agglutination sich entfärbte. Niemals wurde jedoch deutlich ein Fehlen der Agglutination konstatiert.

Nach dem Erhitzen auf 50—55° C war diese Lyse verschwunden und an ihre Stelle dicke Häufchenbildung sichtbar. Gewöhnlich verschwand die Agglutinationsfähigkeit dann auch nicht nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erhitzen auf 65° C; erst bei 70° C büßte das Serum diese Fähigkeit vollständig ein.

In anderen Fällen, in denen von vornherein nur Agglutinationsfähigkeit des Serums nachgewiesen werden konnte, war diese nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erhitzen auf 50—55° C stark abgeschwächt, sehr selten vollkommen verschwunden; so daß die Rodetsche Angabe für die normalen Hämagglutinine nicht als konstante Erscheinung angenommen werden konnte.

Zur weiteren Erläuterung führen wir noch zwei Beispiele über die Agglutination durch Menschenserum an: Menschenserum, das in einem Falle von Pneumonie gewonnen wurde, brachte im frischen Zustande Schweineblut- und Hammelblutkörperchen zur vollständigen Agglutination, Ochsenblutkörperchen zeigten nach Verlauf von 1 Stunde nur unvollständige Agglutination. Auf 52° C erhitzt war eine Aenderung in der Agglutinationskraft nicht eingetreten; erst nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erhitzen auf 60—65° C war die Agglutinationsfähigkeit für Ochsen- und Hammelblut vollkommen verschwunden, während Schweineblutkörperchen nach wie vor in dicken Häufchen zusammengeballt wurden.

Wir haben bei unseren hämolytischen Untersuchungen nähere verwandtschaftliche Beziehungen biologischer Natur zwischen Hammelblut- und Ochsenblutkörperchen konstatieren können. Im Anschluß an eine Bemerkung Ehrlichs und Morgenroths, daß der Immunkörper der mit Ochsenblut behandelten Kaninchen auch auf Hammelblut einwirkt, fanden wir in eingehenderen Untersuchungen, daß nach Injektion von Ochsenblut oder Hammelblut im Kaninchenblut zwei auf jede Blutart wirkende Immunkörperfraktionen entstanden, was auf verwandte Komponenten im Bau des Ochsen- und Hammelblutkörperchen hinwies.

Auf eine biologische Verwandtschaft beider Blutarten könnten ferner unsere Untersuchungen über die Hämagglutinine hinweisen, indem weder Meerschweinchenserum noch Hundeserum beide Erythrocytenarten zur Agglutination brachte.

(Forts. folgt.)

Nachdruck verboten.

Auxilytic Serum¹⁾.

[From the Pathological Laboratory of Indiana University.]

By **Wilfred H. Manwaring**, Sc.B., M.D. Associate Professor of Pathology, Indiana University.

With 3 diagrams.

Much light has been thrown on the nature of the immune substances in serum and body fluids by the discovery of chemical compounds capable of inhibiting or neutralizing these substances²⁾. Although the study of these simple antihemolysins and antibacteriolysins may ultimately lead to practical results, their direct application in therapeutics seems improbable. If, however, substances of the opposite nature can be found, substances capable of increasing or augmenting the action of such serum and body fluids, their application in surgery, obstetrics, and internal medicine may be predicted.

During the course of experiments undertaken for an entirely different purpose, a substance of this nature has been discovered. This substance is capable of producing a marked increase in the hemolytic and hemagglutinating action of hemolytic serum.

The action of this auxihemolysin and auxihemagglutinin (*αὐξήειν*, to increase) is still under investigation, and will be reported in full later. A few facts, however, sufficient to call attention to the existence of auxilysins, will, be given here, in the hope of stimulating search for members of this group of therapeutic value. An auxibacteriolysin or an auxopsonin would promise much in practical medicine.

If normal goat serum is heated to 56° C for 30 minutes, it loses completely its power to reactivate a hemolytic goat serum rendered inactive by heat. The complement originally present in the serum is completely destroyed by such heating. The serum, however, is still capable of exerting a considerable influence on lytic action, as will be shown in detail in a later paper.

If, however, the heating is continued for three or four hours, the serum undergoes still further changes, and acquires the new property of being able to enormously increase the action of a hemolytic serum to which it is added. On prolonging the heating beyond a certain maximum, this auxilytic power is decreased.

The action of this auxilysin is shown graphically in Fig. 1. This represents the increase in hemolytic power caused by the addition of increasing amounts of the auxilytic serum to a constant amount of hemolytic serum. Similar curves are shown in Figs. 2 and 3. In Fig 3, in place of the constant amount of hemolytic serum, a constant amount of an artificial hemolytic amboceptor-complement mixture was used.

The immune serum used in this work possesses not only hemolytic but hemagglutinating properties as well. This hemagglutinating power is preserved after the destruction of the hemolytic properties by heat. Although accurate measurements have not yet been made, rough

1) Work aided by a grant from the Rockefeller Institute for Medical Research.

2) Journ. Infect. Dis. 1904. 1. p. 112.

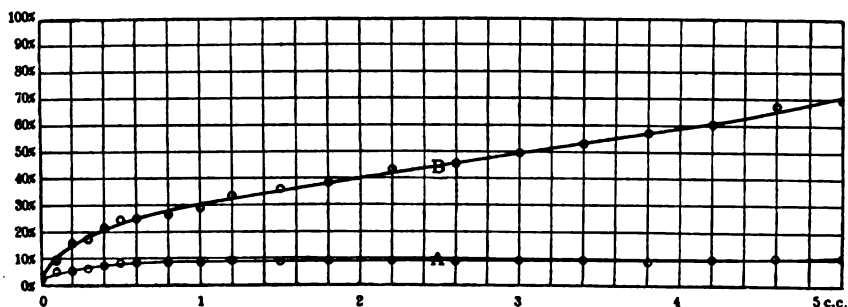


Fig. 1. Auxilytic Curve. *A* = Curve showing changes in hemolytic power as increasing amounts of normal serum, heated to 56° C for 45 minutes, are added to a constant amount of hemolytic serum. *B* = Curve showing the auxilytic action of the same serum, when heated to 56° C for 4 hours. The hemolytic serum of this experiment, which in itself is capable of giving but 3 per cent hemolysis, has its power increased to 70 per cent by the auxylisin. The auxylisin in itself produces no hemolysis, is incapable of reactivating heated hemolytic serum, and gives no hemolytic power to normal serum.

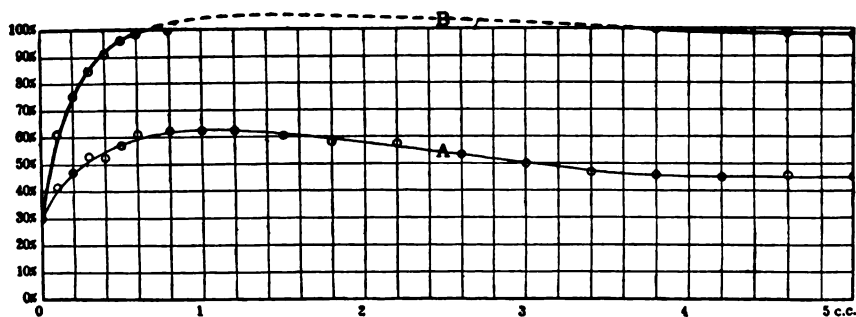


Fig. 2. Auxilytic Curve. *A* = Curve, as in Fig. 1, obtained with normal serum, heated to 56° C for 45 minutes. *B* = Curve showing the auxilytic action of the same serum, when heated to 56° C for 3 1/4 hours.

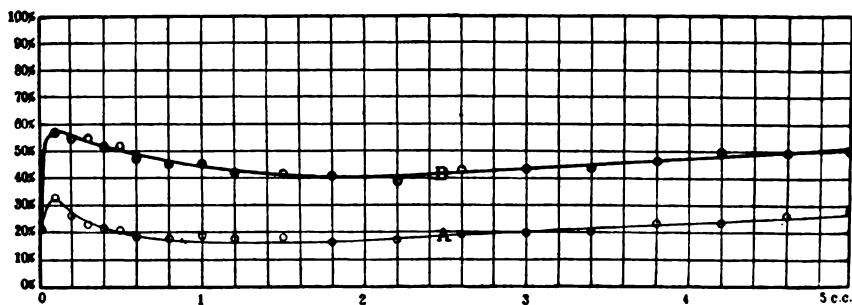


Fig. 3. Auxilytic Curve. *A* = Curve as in Figs. 1 and 2, obtained with normal serum, heated to 56° C for 45 minutes. *B* = Curve showing the auxilytic action of same serum, when heated to 56° C for 4 hours. This experiment differs from those of Figs. 1 and 2, in that, in place of a constant amount of hemolytic serum, a constant amount of artificial hemolytic amboceptor-complement mixture was used.

determinations show that the auxilytic serum possesses marked auxagglutinating properties as well; the heated hemolytic serum to which it is added being capable of agglutinating corpuscles much more rapidly and

completely than normally. Accurate measurements of this auxagglutinin will be made later.

Summary.

Normal goat serum, heated to 56° C for three or four hours, acquires market auxilytic and auxagglutinating properties, when tested with goat serum immunized against sheep corpuscles.

Nachdruck verboten.

Ueber die Anwendung des Streptokokkenimpfstoffes bei Scharlach.

[Aus dem St. Petersburger städtischen Kinderhospital (Direktor: Prof. D. A. Ssokoloff).]

Von Dr. S. J. Zlatogoroff, Privatdozent an der militärmediz. Akademie.

Scharlach muß, dank den vielfachen Komplikationen, die die Krankheit nach sich zieht, leider bis jetzt noch für eine der ernstesten Infektionskrankheiten gelten. Daher verdient jeder Versuch, den schweren Verlauf der Krankheit zu mildern oder, wenn irgend möglich, derselben vorzubeugen, ganz besonderer Aufmerksamkeit.

In No. 30 der Zeitschrift „Russki Wratsch“ fürs Jahr 1905 erschien eine vorläufige Mitteilung des Herrn G. N. Gabritschewsky unter dem Titel: „Der Streptococcus-Impfstoff und seine Anwendung bei Scharlach“.

Verf. gibt seiner Meinung Ausdruck, daß die Streptokokken gefährliche Komplikationen bei Scharlachfällen hervorrufen können, und weist zugleich auf die frappante Aehnlichkeit der Pferdemaufäule und des menschlichen Scharlachs hin. Im Hinblick auf die erfolgreiche Behandlung dieser beiden Krankheiten mittels spezifischer Sera und speziell auf die Resultate, die durch Impfung bei Maufläule erzielt wurden, spricht Verf. die Ueberzeugung aus, daß die Anwendung von spezifischem Impfstoff gegen Streptococcus-Septikämie bei Scharlach wohl in genügendem Maße wissenschaftlich begründet sein dürfte.

G. N. Gabritschewsky stellte den Impfstoff aus Streptokokken her, die von ihm selbst aus dem Herzblute an Scharlach verstorbenen Patienten isoliert waren und keine Passage durch den Körper von Versuchstieren durchgemacht hatten.

Die isolierten Reinkulturen wurden konzentriert und bei 60° C abgetötet. Vor allem impfte Verf. sich selbst 0,8 ccm ein. Die Folge davon zeigte sich sowohl in örtlicher Reaktion, als auch in allgemeinem Unwohlsein, welches 1½ Tag anhielt.

Da keine Beobachtungen im großen Maßstabe über die Wirkung des Streptokokkenimpfstoffes vorgenommen worden waren, so erschien es uns wünschenswert, diese Lücke auszufüllen und, wenn auch nicht die Frage zu lösen, ob der Streptokokkenimpfstoff die Eigenschaft besitzt, einer Scharlacherkrankung vorzubeugen, so doch wenigstens festzustellen, wie dieser Impfstoff auf den menschlichen Organismus wirkt, und ob seine weitere Anwendung anempfohlen werden dürfte.

Dank dem lebenswürdigen Entgegenkommen des Oberarztes am Petersburger städtischen Kinderhospital wurde mir die Möglichkeit ge-

geben, diese Frage einer Bearbeitung zu unterwerfen, zu welchem Zwecke mir die Kranken verschiedener Abteilungen des Hospitals zur Verfügung gestellt wurden.

Den Streptococcus-Impfstoff erhielt ich aus dem Moskauer bakteriologischen Institut, direkt vom Leiter desselben, Herrn N. G. Gaboritschewsky, dem ich hiermit meinen innigsten Dank ausspreche.

Die Beobachtungen wurden am 1. November 1905 in Angriff genommen und sollten vor allem die wichtige Frage lösen, ob eine Vorbeugung der Erkrankung an Scharlach innerhalb des Hospitals möglich ist.

Die Beobachtungen wurden in verschiedenen Abteilungen des Hospitals ausgeführt, und zwar in der Abteilung für ansteckende Krankheiten, in der therapeutischen und chirurgischen Abteilung, sowie außerhalb der Hospitalsbaracken, in den Wohnräumen der Dienerschaft. Dabei wurde in allen Fällen folgendermaßen vorgegangen:

Sowie bei irgend einem Kranken in der therapeutischen oder chirurgischen Abteilung Scharlach auftrat, wurden nach der Ueberführung des Kranken in die Abteilung für ansteckende Krankheiten an sämtlichen Kranken, die mit dem Erkrankten in einem Zimmer gelegen hatten, subkutane Einspritzungen des Impfstoffes vorgenommen. In einem Falle wurde eine allgemeine Vaccination sämtlicher Patienten einer Abteilung durchgesetzt.

In derselben Weise gingen wir in den Wohnräumen der Dienerschaft vor. Was jedoch die Abteilung für ansteckende Krankheiten anbetrifft, so wurde, in Anbetracht dessen, daß Diphtheritiskranke oft späterhin von Scharlach befallen werden, beschlossen, sämtliche Patienten, die in der ersten Diphtheriebaracke untergebracht waren, zu impfen. Die Geimpften unterlagen im Laufe der ganzen Zeit ihres Aufenthaltes im Hospital unserer Beobachtung, wobei nach Möglichkeit bei sämtlichen Kranken die Temperatur gemessen wurde, sowie auf die etwaige örtliche Reaktion und das Allgemeinbefinden geachtet wurde. Die geimpften Patienten, bei denen sich Ausschlag zeigte, wurden in die andere Abteilung gebracht und möglichst¹⁾ von den echten Scharlachkranken isoliert gehalten. Die Impfung geschah unter die Haut des Oberschenkels in der Menge von 0,2—0,6 ccm, je nach Alter der Patienten. Nach Verlauf einer Woche wurde die Prozedur, jedoch diesmal am Oberschenkel des anderen Beines und mit einer $1\frac{1}{2}$ mal größeren Dosis wiederholt. Es gelang jedoch lange nicht, bei allen Patienten diese zweite Impfung durchzusetzen, teilweise weil dieselben als gesund ausgeschrieben werden mußten, teilweise um den Kranken keine Schmerzen zuzufügen. Geschwächte Patienten, mit stark ausgesprochener Tuberkulose wurden nicht geimpft, auch bei Diphtheritiskranken, die an großer Herzschwäche litten, wurde solches vermieden.

In der Abteilung für nicht ansteckende Krankheiten wurden die Impfungen von mir und den Ordinatoren des Hospitals ausgeführt, in der Abteilung für ansteckende Krankheiten dagegen größtenteils von Feldschern und barmherzigen Schwestern.

Bei der Injektion wurde strengste Aseptik beobachtet und darauf geachtet, daß für jede Impfung eine frisch abgekochte Nadel in Gebrauch kam.

1) Da das Kinderhospital sehr überfüllt war und infolgedessen nicht immer die Möglichkeit vorlag, die Beobachtungen streng wissenschaftlich durchzuführen.

Im ganzen wurden 530 Mann geimpft, davon in der Abteilung für ansteckende Krankheiten 425 (bis zum 24. Januar), in der therapeutischen Abteilung 18 Mann, in der chirurgischen 59 Mann und in den Kasernen der Hospitalsdiener 28 Mann.

An der Impfstelle macht sich nach Verlauf von 4—8 Stunden stumpfer Schmerz fühlbar, der 24—48 Stunden anhält. In vielen Fällen zeigte sich die Schmerzhaftigkeit erst nach 24 Stunden und auch dann nur bei Berührung der Impfstelle. Vollkommene Schmerzlosigkeit und Abwesenheit örtlicher Krankheitserscheinungen wurde bei 10 Proz. der Geimpften beobachtet.

In den meisten Fällen zeigt sich an der Impfstelle nach 14—18 Stunden begrenzte Rötung, sowie schmerzhaft unbedeutende Schwellung, was jedoch nach Verlauf von 24—48 Stunden wieder schwindet.

Bei 12 Proz. der Geimpften konnte eine stärker hervortretende örtliche Reaktion konstatiert werden, die in intensiver örtlicher Hyperämie, Verbreitung des Schmerzgefühls auf einen großen Teil des Oberschenkels, sowie in mäßiger Anschwellung der Lymphdrüsen ihren Ausdruck fand. Diese Erscheinungen hielten 2—3 Tage an, nach Verlauf derer sich unter der Haut eine kleine Erhöhung zeigte, die allmählich aufgesogen wurde. In 7 Fällen von 530 (= 1,3 Proz.) kam es an der Impfstelle zu einem Absceß.

In einigen Fällen zeigte sich nach Verlauf eines Tages punktförmiger erytematöser Ausschlag, der jedoch nach 24—36 Stunden wieder verschwand. Was die Temperatur der Geimpften anbetrifft, so zeigte sich in dieser Hinsicht bei 10,4 Proz. eine Reaktion, die darin bestand, daß 8—12 Stunden nach der Impfung die Körperwärme bis $37,5-38^{\circ}$, in vereinzelten Fällen selbst bis $38,5^{\circ}$ stieg und 1—3 Tage auf dieser Höhe verblieb, um später wieder auf die Norm zurückzukommen.

Interessant war die Beobachtung, daß die Impfung bei Diphtheritis-kranken keine Temperatursteigerung hervorrief.

Die zweite Impfung wurde von noch unbedeutenderen örtlichen Erscheinungen begleitet als die erste.

Diejenigen Fälle, bei denen es zur Absceßbildung gekommen war, fanden, wie es sich später erwies, in ungenügender Reinlichkeit ihre Erklärung; in die Augen fallende örtliche Reaktion aber wurde dadurch hervorgerufen, daß der Impfstoff in die Haut gedrunken war.

Es kann daher gesagt werden, daß die durch Streptokokkenimpfung hervorgerufene Reaktion eine nur unbedeutende ist.

Die erste Frage nun, die uns interessiert, besteht darin, ob die Streptokokkenimpfungen den Patienten nicht Schaden zufügen könnten und nicht weitere Komplikationen hervorzurufen im stande wären.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Weiteres über die Behandlung der Wut mittels Radiumstrahlen und über den Mechanismus ihrer Wirkung¹⁾.

3. vorläufige Mitteilung.

Von Prof. **Guido Tizzoni** und Dr. **Alessandro Bongiovanni**.

Uebersetzt von Dr. Kurt Tautz - Berlin.

Aus unseren vorhergehenden Mitteilungen^{2) 3)} hat sich ergeben:

- 1) Daß die Radiumstrahlen in vitro eine rasche Zersetzung des fixen Virus bewirken, welches 2 Stunden nach dieser Behandlung seine Virulenz eingebüßt hat;
- 2) daß die Radiumstrahlen dieselbe Wirkung im lebenden Tiere, dem das Virus vorher injiziert ist, ausüben;
- 3) daß das Resultat ganz unabhängig von dem Orte ist, den man zur künstlichen Infektion wählt (Auge, Subduralraum, Nervus ischiadicus) und ferner von der Entfernung, die zwischen der Infektions- und der Applikationsstelle des Mittels liegt;
- 4) daß die Radiumstrahlen, abgesehen von ihrer energischen Wirkung auf das fixe Virus bei ihrer unmittelbar nach der Infektion erfolgenden Applikation (gleichzeitige Methode), auch eine kurative Wirkung ausüben, wenn das Kaninchen schon deutliche Anzeichen der Wut (Fieber, Körpergewichtsverminderung, Schwäche der hinteren Gliedmaßen) zeigt; während die Kontrolltiere nach 7 Tagen sterben, werden die anderen noch im zweiten Drittel der Gesamtkrankheitszeit gerettet;
- 5) daß die Radiumwirkungen im Tiere, sowohl was die gleichzeitige als auch die kurative Einwirkung auf das Wutvirus betrifft, in enger Beziehung zur Intensität der radioaktiven Quelle und zur Dauer der Applikation stehen;
- 6) daß unter gleichen Bedingungen die Applikation der Radiumstrahlen auf das Auge eine wenigstens 10mal größere Wirkung als die auf andere Körperteile hat (Mitte des Rückens, der Wirbelsäule entsprechend);
- 7) daß bei unserer Versuchsanordnung niemals nennenswerte Veränderungen am Auge, weder an den äußeren Teilen, noch in den brechenden Medien auftreten und man auch niemals eine Sehstörung an dem Tiere beobachtet;
- 8) daß das durch die Radiumstrahlen zersetzte fixe Virus sich in ein ausgezeichnetes Vaccin umwandelt, von dem ein Tropfen oder der Bruchteil eines Tropfens dem Tiere nach Injektion in das Auge eine feste Immunität gegen das Straßenvirus verleiht, woran die Kontrolltiere in 20 Tagen sterben.

Bei der Fortsetzung dieser unserer Untersuchungen hielten wir jetzt den Zeitpunkt für gekommen, um einige Untersuchungen von größtem

1) Dem internationalen Kongreß zum Studium der Radiologie und Ionisation zu Liege vorgelegt.

2) Die Wirkung der Radiumstrahlen auf das Wutgift in vitro und im Tierkörper. [1. vorl. Mitt.] Der kgl. Akad. d. Wissensch. zu Bologna vorgelegt in d. Sitzung am 9. April 1905.

3) Die Behandlung der Wut mittels Radiumstrahlen. [2. vorl. Mitt.] Der kgl. Akad. d. Wissensch. zu Bologna vorgelegt in d. Sitzung am 28. Mai 1905.

wissenschaftlichen und praktischen Interesse in Angriff zu nehmen; die einen beziehen sich hauptsächlich auf die Erklärung des Mechanismus, welcher der kurativen Radiumwirkung bei der Wut zu Grunde liegt, die anderen haben die Aufgabe, die Extreme der Zeit und der Dosen und die Kriterien zu bestimmen, welche als Norm für die praktische Anwendung beim Menschen dienen sollen.

Wie schon in unserer zweiten Mitteilung festgestellt und oben wiederholt worden ist, verursacht die Applikation des Radiums auch auf sehr empfindliche Teile wie das Auge und auch bei sehr langer Dauer (12 Stunden) dort keine nennenswerten Veränderungen.

Weil dies nun in offenem Widerspruche zu der Beobachtung steht, daß das direkt auf die Haut applizierte Radium sowohl beim Menschen als auch bei Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen) erhebliche lokale Veränderungen hervorrufen kann, so war es unsere Pflicht, zuerst die Ursache derartiger Meinungsverschiedenheiten aufzuklären.

Es ist Tatsache, daß wir nur in einigen unserer ersten Versuche in vitro das Radium in Lösung gebraucht haben (2 cg Radiumbromid in 5 ccm Wasser); hierbei war das die Radiumlösung enthaltende Röhrchen mittels eines U-Rohres in direkte Verbindung mit dem das verdünnte Wutvirus enthaltenden Gläschen gebracht worden; in letzteres war außerdem noch ein zugeschmolzenes Glasrohr hineingehängt worden, das 0,1 Radiumbromid mit einem Werte von 10 000 R. E.¹⁾ enthielt.

Dagegen wurde bei den anderen Versuchen in vitro und bei allen in vivo ausschließlich Radium in festem Zustande gebraucht, das sich in einem zugeschmolzenen Glasrohre befand, und zwar am häufigsten 2 cg reinen Radiumbromids mit einem Werte von 100 000 R. E.; letzteres war in einem Apparate von Armet de Lisle enthalten, der bekanntlich vorn, d. h. an seiner Applikationsseite, von einem dünnen Glimmerplättchen fest verschlossen ist.

Wir fügten noch hinzu, daß dieser Apparat durch eine Hülse, an deren einer Oeffnung man ihn mit wenigen Stichen befestigt hatte, fast in Berührung mit dem Auge gebracht wurde, von dem ihn nur die Lider trennten; dagegen wurde das Röhrchen mit dem in Rede stehenden Radium mittels eines Bleinäpfchens, an dessen Grunde es befestigt war, auf das Auge appliziert. In diesem Falle blieb also das Radium immer in einer gewissen Entfernung, von ungefähr $\frac{1}{2}$ cm, von der Oberfläche der Cornea.

Durch diese Anordnung waren bei unseren Versuchen die Emanationen des Radium ausgeschlossen; man muß also annehmen, daß die Veränderungen, welche andere Beobachter an den der Radiumwirkung ausgesetzten Teilen gesehen haben, mehr den Emanationen als den Strahlungen zuzuschreiben sind.

Wir haben hierfür den direkten Beweis nicht erbringen können, da wir kein geeignetes Radiumpräparat, in dem das Radium mit einem besonderen Firnis auf einer metallenen Unterlage befestigt sein mußte, besaßen, das man offen und direkt auf die Haut und das Auge einwirken lassen konnte. Nur so hätte man feststellen können, ob tatsächlich unter diesen Umständen dieselben Veränderungen hervorgerufen

1) Wie in den vorhergehenden Mitteilungen, bedeuten auch hier die Buchstaben R. E. radioaktive Einheiten.

würden, die Danysz bei direkter Applikation von 1 g radioaktiven Bariumchlorids mit einem Werte von 500 000 R. E. auf die Haut von Meerschweinchen und Kaninchen erzielt hatte.

Wir können übrigens die Tatsache bestätigen, daß die erwähnten Veränderungen bei unserer Versuchsanordnung vollkommen fehlten, bei der wir nämlich Radium verwandten, welches in eine Glasröhre eingeschlossen war, die entweder zugeschmolzen oder durch einen Schirm aus Glimmer mittels eines Gewindes fest verschlossen war.

Es ist daher sicher, daß das Radium, wenn die Emanationen einmal ausgeschaltet sind, auch bei Applikationen auf das Auge von 12 Stunden Dauer nicht die geringste Läsion verursacht.

Aus dieser Schlußfolgerung ergibt sich von selbst die andere, daß nämlich, wenn die Emanationen bei unseren Versuchen ausgeschaltet waren, man nicht auf diese die kurative Wirkung des Radiums beziehen konnte¹⁾.

Daß bei unseren Versuchen die Emanationen des Radiums keine Rolle spielen, geht nicht nur aus den geschilderten Einrichtungen der Apparate hervor, die zu seiner Applikation dienten, sondern auch aus den Resultaten der folgenden Versuche, in denen man bei Anwendung der Strahlen, und zwar bei Elimination einzelner von ihnen, sehr verschiedene Wirkungen auf die Tiere erhält, obgleich die Emanationen unbeeinflusst blieben.

Nach Ausschaltung der Emanationen beim Radium hatte man nur noch zu untersuchen, ob alle 3 Strahlen α , β und γ an der Neutralisation und Zerstörung des Wutgiftes teilnehmen, oder ob nur eine von diesen Strahlenarten in überwiegendem Maße diese zerstörende Wirkung ausübt.

Zu diesem Zwecke haben wir in einer ersten Serie von Experimenten die α -Strahlen ausgeschlossen dadurch, daß wir den Glimmerschirm des Armetschen Apparates durch einen Aluminiumschirm von 0,1 mm Dicke ersetzten; in einer zweiten Reihe von Versuchen haben wir die α - und β -Strahlen eliminiert, indem wir sie seitlich mittels eines kräftigen Magneten ablenkten; die Schenkel des Magneten standen senkrecht mit den Polen nach unten gerichtet und faßten das Schächtelchen mit Radium zwischen sich, das in der gewöhnlichen Weise auf das Auge des Tieres appliziert wurde.

Daß in diesem Falle die Ablenkung der α - und β -Strahlen tatsächlich stattfand, wurde uns durch die physikalische Untersuchung bewiesen, die wir dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Prof. G. Bongiovanni an der Universität Ferrara verdanken.

1) Hiermit ist die Behauptung Rehns (Compt. rend. hebdom. de la soc. de biol. 1905. 18. März) hinfällig geworden, daß die Zersetzung des fixen Wutvirus in vitro mittels Radium ausschließlich durch dessen Emanationen und nicht durch die Strahlungen bedingt ist.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber einen Desinfektionsversuch vermittelt des Flüggeschen Formaldehydapparates.

[Im Auftrage des Schweizerischen Gesundheitsamtes ausgeführt durch das Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten, Bern. Direktor Prof. Dr. Tavel.]

Von E. Tomarkin, Chef der Untersuchungsabteilung.

Gelegentlich einer Raumdeseinfektion, die amtlicherwise vermittelt des Flüggeschen Apparates vorgenommen wurde, ist das Institut vom Schweizerischen Gesundheitsamte beauftragt worden, teils zur Bestätigung, teils zur Ergänzung früherer im Auftrage der gleichen Behörde ausgeführter Versuche, den Desinfektionseffekt des Formaldehyds einem weiteren Studium zu unterziehen.

Wie bereits angedeutet, hatte man dabei die Absicht, neben der Prüfung der Flächendeseinfektion, die schon öfters von uns vorgenommen worden, eine neue Versuchsreihe hauptsächlich über die Wirkung der Desinfektion auf Testobjekte in der Tiefe einzufügen und zwar sollte dieser Versuch in Bezug der Beschaffenheit der zu diesem Experiment verwendeten Gefäße, ihre Lagerung und die Exponierung des Infektionsmaterials innerhalb dieser Behälter in mannigfacher Weise variiert waren.

Das Zimmer, wo der Versuch stattfand, besaß einen Rauminhalt von 40,5 qm und die Abdichtung desselben geschah in jeder Weise genau nach den Vorschriften des Schweizerischen Gesundheitsamtes.

An Desinfektions- und anderen Materialien gelangten dabei zur Verwendung:

Formaldehyd (40-proz.)	900 g
Wasser	1350 "
Spiritus (80-proz.)	500 "
Ammoniak	600 "
Spiritus (für Ammoniakapparat)	60 "

Für Leser, die über den Flüggeschen Apparat nicht des genaueren orientiert sind, bemerken wir, daß derselbe nach unseren bisherigen Erfahrungen allen Ansprüchen in einfachster Weise genügt. Die Sättigung des vergasteten Formaldehyds mit Wasserdämpfen, ohne welche ein Desinfektionseffekt überhaupt nicht erreichbar ist, indem das Formaldehyd sich sonst als unwirksame Substanz niederschlägt, wird hier durch direkte Mischung von Formaldehyd und Wasser in einem einzigen Behälter erzielt, ein Prinzip, das seinerseits die Konstruktion des Gefäßes ganz bedeutend vereinfacht. Zudem besitzt der Flüggesche Apparat nur eine einzige, weite Ausströmungsöffnung, die nicht undurchgängig werden kann, während bei den Apparaten, die mehrere, feine Verdampfungsöffnungen besitzen, oft Verstopfungen der letzteren vorkommen, was die Desinfektion erheblich beeinträchtigt. Einen ganz bedeutenden Vorteil bietet endlich das Flüggesche Desinfektionsverfahren durch die Einführung des Ammoniakapparates, wodurch die Desodorisierung und damit die Bewohnbarkeit der betreffenden Räume in verhältnismäßig kurzer Zeit bewerkstelligt werden kann.

Wir wenden uns nunmehr wieder zu unserem Versuch. Nach Aufstellung der verschiedenen Testobjekte, worüber in den folgenden Ab-

schnitten das Nähere gesagt werden soll, wurde der Apparat angefeuert und die Türe des Zimmers sofort geschlossen und abgedichtet. Nach 4 Stunden setzte man den Ammoniakapparat in Tätigkeit, um nach Verlauf einer weiteren Stunde die Türe zu öffnen. Beim Betreten des Zimmers machte sich ein auffällig scharfer Ammoniakgeruch bemerkbar. Es sei hier gleich ein kleines Mißgeschick erwähnt, das bei dem Versuch vorfiel, indem die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß derselbe dadurch eine Beeinflussung erlitten hat. Es stellte sich nämlich heraus, daß die Spirituslampe des Apparates aus irgend einem Grunde gleich nach dem Anzünden wieder ausgelöscht war, und da eine neue Präparation der Testobjekte sehr zeitraubend gewesen wäre, so entschloß man sich, in der Voraussetzung, daß diese Verzögerung für die meisten Testobjekte wohl ohne wesentliche Bedeutung bleiben dürfte, die Desinfektion sofort von neuem einzuleiten. Beim Öffnen und Betreten des Zimmers nach der nunmehr regelrecht vollzogenen Desinfektion und Desodorisierung verspürte man einen viel weniger intensiven Ammoniakgeruch als bei dem ersten mißglückten Desinfektionsversuch, was wohl damit im Zusammenhange steht, daß ein Teil der Ammoniakgase für die Bindung des Formaldehyds verbraucht worden war.

Die Behandlung und Verimpfung der Testobjekte wurde sofort unter Beobachtung aller üblichen Kautelen vorgenommen.

Was die Wahl der dabei zur Verwendung gelangten Nährböden anbetrifft, so ist zu bemerken, daß wir auf Grund früherer Versuche zu der Ueberzeugung gekommen sind, daß es für Testobjekte, die mit Desinficiens behaftet sind, absolut nötig ist, neben den üblichen starren Nährböden, die bei Zimmertemperatur belassen werden, wie Gelatine, auch starre und flüssige Nährmedien zu benutzen, die der Bruttemperatur ausgesetzt werden, wie Agar und Bouillon, und daß nur unter diesen Bedingungen die erhaltenen Resultate als maßgebend zu betrachten sind. Die Gelatine als starrer Nährboden fixiert die Bakterien samt der sie umgebenden Zone von Desinfektionsniederschlägen an Ort und Stelle und durch die Temperatur, bei der sie aufbewahrt wird, kann eine intensive Verdunstung dieser bakterienfeindlichen Substanzen nicht herbeigeführt werden. Dadurch können mitunter während längerer Zeit, als die Beobachtung der Kulturen dauert, Wachstumshemmungen bestehen, die bei der makroskopischen Untersuchung als Absterbeerscheinungen imponieren. Bei Nährböden hingegen, die der Bruttemperatur ausgesetzt werden, macht sich die Verdunstung in stärkerem Grade geltend und die Bakterien werden in viel kürzerer Zeit von der sie umgebenden Desinficienschicht befreit, wobei noch als unterstützendes Moment hinzukommen mag, daß infolge der intensiven Wachstumsvorgänge, wie sie bei optimaler Temperatur stattfinden, ebenfalls eine energischere und raschere Ueberwindung und Eliminierung der schädlichen Stoffe bewirkt wird. Bei der Bouillon endlich ist noch die Natur des Nährbodens als Flüssigkeit von weiterer Bedeutung, indem dadurch eine Fortspülung bezw. Verdünnung des anhaftenden Desinficiens bedingt wird.

Erste Versuchsreihe.

In der ersten Versuchsreihe beabsichtigte man hauptsächlich, die Wirkung der Formaldehyddämpfe bei der Flächendesinfektion zu studieren und zwar sollte dieser Einfluß an verschiedenen Testobjekten beobachtet werden, die in abgedeckten Petrischen Schalen, von allen Seiten zugänglich, der Einwirkung des Desinficiens ausgesetzt worden

waren. Diesem Experiment schloß sich ein kleiner Versuch über Tiefendesinfektion an, wobei die gleichartigen Testobjekte in einer geschlossenen Schublade aufstellung fanden. Die Vorbereitung des Testmaterials geschah in der Weise, daß man von den nachstehend benannten, gut gewachsenen Bakterienkulturen Emulsionen herstellte und mit diesen Aufschwemmungen kleinere sterilisierte Löschpapierstückchen imbibierte. Die in der angegebenen Weise vorbehandelten Objekte wurden entweder im feuchten oder getrockneten Zustande der Desinfektion ausgesetzt; letzteres war stets bei sporenhaltigem und teils bei tuberkulösem Material der Fall. Selbstverständlich wurde bei allen diesen Manipulationen die strengste Asepsis beobachtet.

Folgende Testobjekte gelangten zur Verwendung:

- | | |
|--|---|
| 1) Staphylococcus aureus | im feuchten Zustande an Papierstückchen haftend |
| 2) Pyocyaneus | " " " " " " |
| 3) Typhus | " " " " " " |
| 4) Diphtherie | " " " " " " |
| 5) Proteus | " " " " " " |
| 6) Prodigiosus | " " " " " " |
| 7) Milzbrand (sporenhaltig) | an Papierstückchen angetrocknet |
| 8) Sputum (Tuberkelbacillengehalt: Gaffky No. 4) | ohne weiteres in offenen Gefäßen exponiert |
| 9) Sputum (Gehalt an Tuberkelbacillen wie oben) | an Papierstückchen angetrocknet. |

Als Expositionsstellen, und zwar jedesmal für die ganze Reihe der oben bezeichneten Objekte, wurden gewählt:

- 1) Tisch; 80 cm Höhe, 80 cm Entfernung vom Apparat.
- 2) Boden; Aufstellung der Objekte 1 m Entfernung vom Apparat.
- 3) Geschlossene Schublade; Höhe über dem Boden 70 cm, Entfernung vom Apparat 1,50 m.

Die Schalen, in welchen sich die Testobjekte befanden, wurden sofort nach vollendeter Desinfektion und Desodorisierung des Zimmers zugedeckt und das desinfizierte Material hierauf auf Agar, Gelatine und in Bouillon (ca. 10 ccm) verimpft. Die Papierstückchen mit dem an ihnen haftenden Sputum sowie das Sputum ohne weitere Vorbereitung wurden Meerschweinchen subfascial inokuliert.

Gleichzeitig erfolgte die Anlegung von Kontrollkulturen vermittelt zu der gleichen Zeit und in gleicher Weise vorbereiteter aber nicht desinfizierter Testobjekte und die Verimpfung von nicht desinfiziertem feuchten resp. trockenen Sputum auf je 1 Meerschweinchen. Bemerkt sei gleich hier, daß das in feuchtem Zustande exponierte Sputum wahrscheinlich infolge der bereits erwähnten zufälligen Verlängerung der Expositionszeit etwas eingetrocknet war. Die Beobachtung der Kulturen erstreckte sich auf einen Zeitraum von 14 Tagen. Wo Wachstums-hemmungen oder Absterbeerscheinungen sich geltend machten, suchte man sich durch weitere Ueberimpfungen über diese Zustände zu orientieren.

(Forts. folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber die desinfizierenden Eigenschaften Lugolscher Jodlösungen.

[Aus dem bakteriologischen Institute der Stadt Köln (Direktor:
Dr. E. Czaplewski).]

Von Dr. W. Goebel.

Seit R. Kochs grundlegenden Versuchen über Desinfektion sind die desinfizierenden Eigenschaften des Jodes von verschiedenen Autoren festgestellt worden. Koch¹⁾ fand seiner Zeit, daß Milzbrandsporen nach 24-stündiger Einwirkung einer reinen Jodlösung von 1:5000 abgetötet waren. Spätere Untersucher kamen zu gleichen oder ähnlichen Resultaten; die bakteriziden Wirkungen des Jodes stehen denen des Chlors und der Quecksilbersalze, namentlich des Sublimats, nur wenig nach; jedenfalls gehört nach allen Untersuchern das Jod zu den zuverlässigsten Desinfektionsmitteln. Gleichwohl hat es eine ausgedehnte Verwendung in der Praxis wohl nie gefunden; hatte es sich einmal eingebürgert, so wurde es von Chirurgen und Geburtshelfern zu Gunsten eines neueren Antiseptikums wieder verlassen. Das Jod hat — zumeist handelte es sich beim Gebrauche um seine alkoholische Lösung — verschiedene für seine praktische Verwertbarkeit ungeeignete Eigenschaften; es ist nicht geruchlos; es färbt die Haut intensiv gelb oder braun; es macht schwarze und bei Stärkeanwesenheit blaue Flecke in die Wäsche; es verbindet sich mit Eisen und anderen Metallen; seine Lösungen sind nicht beständig. Dazu kommt, daß es das tierische Gewebe nicht unbeträchtlich reizt und daß es giftig ist. Seine geringe Verwendung war also nicht ungerechtfertigt. In neuerer Zeit ist es wieder in Aufnahme gekommen. Mikulicz verwandte die Jodtinktur zur Desinfektion der schwer zu reinigenden Nagelräume; Claudius²⁾ und Martina³⁾ empfehlen es zur Sterilisation des Catguts; Senn⁴⁾ befürwortete zur Keimtötung aufs wärmste den Jodgebrauch; viele gebrauchen die Jodtinktur zur Desinfektion des Operationsfeldes; in neuester Zeit empfahl Heussner⁵⁾ eine 1-prom. Jodbenzinlösung zur Händedesinfektion.

Gelegentliche Laboratoriumsversuche, die mir die bakterientötenden Eigenschaften sehr verdünnter Lugolscher Jodlösungen bewiesen, die die genannten, die praktische Verwendung des Jodes ausschließenden Eigenschaften kaum mehr besitzen, veranlaßten mich, eine systematische Prüfung der Wirkung dünner Lugolscher Lösungen auf verschiedene pathogene Bakterienarten vorzunehmen. Es lag nicht so sehr in meiner Absicht, absolute Desinfektionswerte für die zu prüfenden Krankheitserreger zu finden, als mir über die keimtötende Kraft stark verdünnter Jodjodkaliumlösungen unter den den praktischen Verhältnissen möglichst nahe kommenden Umständen ein Urteil zu verschaffen.

Am zweckdienlichsten erschien mir aus diesen Gesichtspunkten die

1) Koch, Ueber Desinfektion. (Mittel. a. d. kais. Gesundheitsamte. 1881.)

2) Claudius, Methode zur Sterilisation des Catguts. (Dtsche Ztschr. f. Chir. Bd. LXIV.)

3) Martina, Catgutsterilisation nach Claudius. (Dtsche Ztschr. f. Chir. Bd. LXX.)

4) Senn, Iodine in surgery. (Intern. magazine. Chicago 1905.) Ref. im Centralbl. f. Chir. Die Arbeit war mir leider im Original nicht zugänglich.

5) Heussner, Ueber Jodbenzindesinfektion. (Centralbl. f. Chir. 1906. No. 8.)

Prüfung des Desinfektionsmittels an Bakterien in den von Geppert¹⁾ in die Desinfektionspraxis eingeführten flüssigen Bakteriensuspensionen, die eine gleichmäßige und intensive Einwirkung des Desinfektionsmittels unter Ausschaltung störender Nebenmomente am meisten gewährleistet; für die von mir als Testobjekte benutzten Wuchsformen bedeutet die Antrocknung an Seidenfäden und an die von Krönig und Paul²⁾ zu ihren Desinfektionsversuchen benutzten Triergranaten unzweifelhaft von vornherein eine schwere Schädigung; außerdem schienen mir Seidenfäden und Granaten mit ihren sicher nicht immer gleichmäßig dick angetrockneten Bakterien-schichten eine gleichzeitige Einwirkung des Desinfektionsmittels auf alle Keime nicht zu gestatten. Bei der bekannten Empfindlichkeit der Bakterienwuchsformen gegen Aenderungen des osmotischen Druckes in der sie umgebenden Flüssigkeit erscheint die Forderung, für die Aufschwemmung des Testmaterials und die Lösung des Desinfektionsmittels Medien mit gleichen osmotischen Druckverhältnissen zu verwenden, berechtigt; das war im vorliegenden Falle nicht angängig, da es sich auch um Prüfung von Bakteriensuspensionen in eiweißhaltigen Flüssigkeiten handelte. Diese im Wechsel des osmotischen Druckes liegende Schädigung der abzutötenden Keime besteht aber bei der Anwendung eines Desinfektionsmittels in der Praxis immer; sie schien mir also für den vorliegenden Fall belanglos. Auch die von Paul³⁾ geforderte Lösung des Desinfektionsmittels nach Molekulargewichten glaubte ich in Ansehung des rein praktischen Zweckes meiner Versuche zu Gunsten der Zusammensetzung der Lösungen nach Gewichtsprozenten umgehen zu können.

Zur eigentlichen Desinfektionsprüfung bediente ich mich der im hiesigen bakteriologischen Institute üblichen Methode der Desinfektionsmittelpfprüfung, die, von Czaplewski zusammengestellt, von Nothen⁴⁾ in seiner Inaugural-Dissertation veröffentlicht wurde. Dissertationen entgehen selten ihrem Schicksale nicht gelesen zu werden; ich benutze daher die Gelegenheit, die meines Erachtens für die Praxis recht brauchbare Versuchsanordnung in Kürze wiederzugeben.

Zur Bereitung der Suspension benutzt man zweckmäßig Kulturen, die während 24 Stunden bei ihrem Temperaturoptimum auf Loefflerschem Hammelblutserum gewachsen sind. Von der Kultur wird eine Platinöse von 1,5 mm Durchmesser in 2 ccm des zu prüfenden Aufschwemmungsmittels gleichmäßig verrieben. Diese Aufschwemmung wird durch ein steriles mit dem Aufschwemmungsmittel befeuchtetes Papierfilter filtriert, um Bakterienklumpen und Nährbodenreste nach Möglichkeit zurückzuhalten. Man erhält eine gleichmäßig trübe Suspension, durch die man im Reagenzglase Druckbuchstaben noch eben erkennen kann. Zu den erhaltenen 2 ccm Aufschwemmung setzt man 2 ccm des im allgemeinen in demselben Medium gelösten Desinfektionsmittels in

1) Geppert, Zur Lehre von den Antiseptics. (Berl. klin. Wochenschr. 1889.) — Ueber desinfizierende Mittel und Methoden. (Berl. klin. Wochenschr. 1890.) — Zur Desinfektionsfrage. (Dtsche med. Wochenschr. 1891.)

2) Krönig u. Paul, Die chemische Grundlage der Lehre von der Giftwirkung und Desinfektion. (Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 25. Jan.)

3) Paul, Entwurf zur einheitlichen Wertbestimmung chemischer Desinfektionsmittel. Berlin 1901.

4) Nothen, Beiträge zur bakteriellen Prüfung von Desinfektionsmitteln. [Inaug.-Diss.] Bonn 1904.

doppelter Konzentration zu und gießt die Mischung der leichteren Entnahme der Proben halber in sterile, mit Glasdeckel versehene Cylinder von 6 cm Höhe und 4 cm Durchmesser. Aus diesen werden nach gewissen Zeitabschnitten und nach jedesmaligem Umschütteln die Proben mit der Platinöse auf den Nährboden übertragen. Kontrollproben sind natürlich aus der filtrierten, gleichfalls mit dem Suspensionsmittel um ihr eigenes Quantum verdünnten Aufschwemmung zu nehmen. Die Einwirkung des Desinfektionsmittels hat bei gleichmäßiger Temperatur zu erfolgen, da bekanntlich schon kleinste Temperaturschwankungen die Ursache für ungleiche Ergebnisse abgeben. Zur Prüfung der Wachstumsfähigkeit der vegetativen Bakterienformen entnahm ich — stets mit derselben 3 mm-Platinöse — der Mischung nach 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30 und 45 Minuten Proben und trug sie in gleichmäßigen, etwa 5 cm langen und 1 cm breiten Strichen auf Loeffler'sche Hammelblutserumplatten auf. Diese haben sich mir in einer Reihe von Kontrollversuchen den Agarnährböden weit überlegen gezeigt. In Fällen, in denen auf Agar nur eine oder zwei Kolonien wuchsen, fanden sich auf Serum noch etwa 10; und auch bei verzögertem Wachstum erschienen auf Serum die Kolonien früher als auf Agar. Ich habe deshalb, abgesehen von den Versuchen mit Milzbrandsporen, ausschließlich Serumnährböden benutzt.

Bei der Uebertragung der Aufschwemmungsproben auf den festen Nährboden wird eine gewisse Menge des Desinfektionsmittels mitübertragen. Darin liegt unzweifelhaft eine Schwäche der von mir benutzten Methode, und ich will nicht leugnen, daß sie bei gewissen Desinfektionsmitteln eine nicht zu vernachlässigende Fehlerquelle bilden kann. Immerhin aber findet bei der Verreibung einer kleinen Oese voll Flüssigkeit auf einen Raum von 5 ccm eine sehr erhebliche Verdünnung statt; dazu kommt, daß die geringe Jodmenge vom Albumin des Serums fast sofort gebunden wird und daß die Anwesenheit dieser geringen Mengen von Jodalbumin, wie ich mich durch eine Anzahl ad hoc angestellter Versuche überzeugen konnte, sowohl für frische als auch für angestiftete Keime kein Wachstumshindernis bildet.

Ich habe Serumplatten mit 0.1-proz. und dünnerer Jodjodkaliumlösung übergossen und nach 5 Minuten langer Einwirkung getrocknet und geimpft; keine dieser Platten zeigte eine Wachstumshemmung ihrer Kulturen; erst bei Imprägnierung der Platten mit 2 und 1-proz. Jodjodkaliumlösungen fand kein bzw. ein stark eingeschränktes Wachstum statt. Empfindlicher waren Agarplatten; als ich zu 10 ccm flüssigen Agars 1 ccm einer 1-proz. Jodjodkaliumlösung zusetzte, die damit gegossenen Platten mit frischen und angestifteten Milzbrandsporen impfte, erhielt ich bei angestifteten Sporen kein, bei frischen Sporen ein eingeschränktes Wachstum. Setzte ich dem Agar 1 ccm einer nur 0.2-proz. Lösung zu, so war keine Wachstumsbeschränkung desselben Sporenmaterials erkennbar. Wie wenig die Wirkung der mitübertragenen geringen Jodmenge in Betracht kam, konnte ich dadurch nachweisen, daß sich ein Unterschied in Zahl und Wachstum der Kolonien nicht zeigte, wenn ich das Jod zuvor durch eine stark verdünnte Natriumthiosulfatlösung zu Jodnatrium und tetrathionsaurem Natron band, denen keine desinfizierenden Eigenschaften zukommen. Ich halte mich also zu dem Schlusse berechtigt, daß die mitübertragene sehr geringe Jodmenge kein Wachstumshindernis auch für stark angestiftete Keime bildet.

Ein genaues Auszählen der entwicklungsfähig gebliebenen Keime, das sich nur durch Gießen von Platten ermöglichen läßt, erlaubt die von mir geübte Methode nicht. Die vielleicht hierin liegende Ungenauigkeit wird dadurch wett gemacht, daß der Serumnährboden schnellere Uebersichtsbilder bietet und die Einwirkung des Desinfektionsmittels in der ungefähren Zahl und im Wachstum der entwickelten Kolonien sehr charakteristisch zum Ausdruck bringt. Die Kulturen wurden bei ihrem Temperaturoptimum von 24 zu 24 Stunden 7—10 Tage lang beobachtet.

Da nach den Kochschen Untersuchungen die Wirkung chemischer Desinfektionsmittel am kräftigsten ist, wenn sie sich in wässriger Lösung befinden, stellte ich meine Versuche mit wässriger Jodjodkaliumlösung an. Krönig und Paul¹⁾ fanden, daß die Desinfektionskraft rein wässriger Jodlösungen durch Zusatz von Jodkalium nicht unbedeutend herabgesetzt wird. Bei der geringen Löslichkeit des Jodes in Wasser sah ich mich gleichwohl genötigt, die Lugolsche Jodjodkaliumlösung zu verwenden. Jodkalium für sich hat keine antibakteriellen Eigenschaften. Ich stellte mir eine 2-proz. Stammlösung (5,0 Jod, 10,0 Jodkalium in 250,0 sterilem, destilliertem Wasser) her. Diese Lösung, die zweckmäßig in dunkler Flasche unter Glasverschluß aufbewahrt und, solange es sich um Desinfektionsversuche handelt, häufig erneuert wird, verdünnte ich zu jedem Versuch durch Zusatz von sterilem destilliertem Wasser bis zu den gewünschten Konzentrationen. Die Einwirkung des Desinfektionsmittels fand bei Zimmertemperatur statt.

Als Testobjekte verwandte ich:

- a) *Staphylococcus pyogenes aureus*,
- b) *Streptococcus pyogenes*,
- c) *Bacillus pyocyaneus*,
- d) Diphtheriebacillen,
- e) *Micrococcus tetragenus*,
- f) *Bacterium coli*,
- g) *Micrococcus catarrhalis*,
- h) *Bacillus* der Fischtuberkulose,
- i) Milzbrandsporen.

Mit Ausnahme von e, h und i handelte es sich um junge Kulturen aus menschenvirulentem Material, wie es die täglichen Untersuchungen des Institutes liefern. Zur Aufschwemmung der Kulturen benutzte ich steriles destilliertes Wasser, Nährbouillon und Ascitesflüssigkeit (mit einem Eiweißgehalt von 1,6 Proz. und zur Prüfung von Milzbrandsporen noch Ascitesflüssigkeit von 0,8 Proz. Eiweißgehalt nach Esbach). Die Desinfektionsergebnisse gebe ich in den folgenden Tabellen wieder. Bei Prüfung der Desinfektion an Aufschwemmungen in eiweißhaltigen Medien beschränkte ich mich auf die praktisch in Frage kommenden Konzentrationen. Es bedeutet + ungehindertes, + gehindertes, # stark gehindertes und ≤ sehr stark gehindertes Wachstum während der genannten Beobachtungszeiten.

1) l. c.

a) *Staphylococcus pyogenes aureus*.

Jod- lösung	In Wasser aufgeschwemmt										In Bouillon aufgeschwemmt									
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'
0,1 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
0,001 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±
0,0005 %	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±
0,0001 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit aufgeschwemmt										
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Beob.-Zeit der Serie a 7 Tage.
0,001 %	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	

b) *Streptococcus pyogenes*.

Jod- lösung	In Wasser aufgeschwemmt										In Bouillon aufgeschwemmt									
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,001 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	±	±	±	±	±	±	—

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit aufgeschwemmt										
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Beob.-Zeit der Serie b 7 Tage.

c) *Bacillus pyocyaneus*.

Jod- lösung	In Wasser aufgeschwemmt										In Bouillon aufgeschwemmt									
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'		C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	
0,1 %											+	—	—	—	—	—	—	—	—	
0,05 %											+	—	—	—	—	—	—	—	—	
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—		+	+	+	±	±	±	±	±	±	
0,001 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—		+	+	+	+	+	±	±	±	±	±

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit aufgeschwemmt										
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'		
0,1 %	+	±	—	—	—	—	—	—	—		Beob.-Zeit der Serie c 7 Tage.
0,05 %	+	±	±	—	—	—	—	—	—		
0,01 %	+	+	+	+	+	±	±	±	±		

d) Diphtheriebacillen.

Jod- lösung	In Wasser aufgeschwemmt										In Bouillon aufgeschwemmt									
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	
0,01 ‰	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
0,001 ‰	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	±	±	±	±	±	±	
0,0005 ‰	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	±	±	±	±	±	±	

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit aufgeschwemmt									
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	} Beob.-Zeit der Serie d 7 Tage.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Kasuistische Mitteilungen zur Frage der Rattenpestdiagnose.

[Aus dem staatlichen hygienischen Institut zu Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Dunbar).]

Mit 1 Tafel.

(Schluß.)

IV. Pestfall „Ashmore“.

Von Dr. Kister.

Es wird jetzt wohl allgemein die Forderung als zu Recht bestehend erachtet, daß bei einem ersten Falle erst dann die definitive Diagnose Pest abgegeben werden darf, wenn, abgesehen von der Agglutination, auch der Tierversuch zu einem eindeutigen positiven Ergebnis geführt hat, derart, daß die geimpften Versuchstiere nach einer gewissen Zeit unter dem bekannten charakteristischen makroskopischen und mikroskopischen Befunde eingehen. Nach den bislang in Hamburg an eingelieferten Pestratten gemachten Erfahrungen schien letzteres stets zutreffen. In allen Fällen von Rattenpest gingen im großen und ganzen die mit dem eingelieferten Materiale geimpften Ratten und Meerschweinchen früher oder später mit mehr oder weniger typischem Befunde ein; selbst in einem Falle (Chios), in welchem bei dem einzigen positiven Pestkadaver die Pestbakterien in der Lymphdrüse nur als Ringe vorhanden waren, während typische Polstäbchen fehlten, erlagen die geimpften Versuchstiere einer typischen Pestinfektion. Auch in den Fällen, in denen infolge Anwesenheit von Fäulnisbakterien die Reinzüchtung und Agglutination der Pestbakterien erst später gelingt und auch wohl gänzlich fehlschlägt, ermöglicht der Tierversuch bald die Bestätigung der gestellten Diagnose. Am 27. Oktober vorigen Jahres jedoch kam

hier ein Fall zur Untersuchung, bei dem selbst der Tierversuch zum Teil versagte.

Aus dem Dampfer „Ashmore“ wurde ein Rattenkadaver eingeliefert, der, obgleich schon hochgradig faul, nach seinem makroskopischen und mikroskopischen Befunde als pestverdächtig angesprochen werden mußte. Von dem pathologisch-anatomischen Befunde sei als bemerkenswert hervorgehoben eine erhebliche Injektion der Subcutis, große, auf dem Durchschnitt dunkelgraurote Lymphdrüsen in der Inguinalgegend und am Unterkiefer, große und weiche dunkelrote Milz und eine fleckig gerötete Lunge. Mikroskopisch fanden sich in der Milz zahlreiche, in Nestern zusammenliegende Bakterien mit ausgesprochener Polfärbung, außerdem Ringe und Scheiben, etwas weniger Polstäbchen in der Leber, sehr wenige in der Lunge und in den Lymphdrüsen. Diese pestähnlichen Stäbchen waren unbeweglich und gramnegativ. Außerdem waren aber überall andere, längere und nicht ausgesprochen polgefärbte, sowie viele große grampositive Stäbchen im mikroskopischen Bilde zu sehen. Auf Grund dieses Befundes wurde an die zuständigen Dienststellen die Diagnose „pestverdächtig“ abgegeben. Maßgebend war dafür nicht sowohl der makroskopische Befund, der auch häufig bei nicht mit Pest behafteten faulen Ratten sich ähnlich darbietet, auch nicht die polgefärbten Stäbchen allein, auch diese finden sich bekanntlich nicht selten bei faulen Rattenkadavern, als vielmehr das Zusammentreffen dieser beiden Befunde und vor allem die Anwesenheit der Ringe und Scheiben neben den Polstäbchen in den Organausstrichen. Die aus den verschiedenen Organen angesetzten Kulturen, auch die, weil es sich um faules Material handelte, auf Eis gestellten Serien zeigten schon am nächsten Tage zahlreiche Kolonien verschiedener Art, die jedenfalls nicht aus Pestbakterien bestanden. Dazwischen waren aber bei den bei 37° bebrüteten Platten überall auch kleinere Kolonien, die wie Pestkolonien aussahen, zu erkennen. Auch im Ausstrich und hängenden Tropfen verhielten sich die Bakterien dieser Kolonien wie Pestbakterien. Von letzteren wurde unter möglichster Vermeidung der verunreinigenden Bakterienkolonien das für die makroskopische Agglutination erforderliche Material zu gewinnen gesucht. Die Reaktion fiel bis 1 : 800 positiv aus, doch ließ auch 10mal konzentrierteres Normalserum eine deutliche, wenn auch nicht so großflockige Agglutination erkennen. Bei Pest kommt es vor, wie das letzthin auch bei Cholerakulturen der Cholerafälle aus dem Herbst 1905 konstatiert werden konnte, daß vorübergehend frisch gezüchtete Stämme nach vorheriger guter Verteilung der Kulturmasse bald auch im Normalserum kleine Häufchen bilden.

Ausschlaggebend für die Diagnose mußte somit der Tierversuch sein. Eine subkutan mit 2 ccm Milzaufschwemmung der eingelieferten Ratte geimpfte Versuchsratte starb in 15 Stunden mit makroskopisch pestähnlichem Befund. Mikroskopisch fanden sich aber größtenteils nicht pestähnliche, hier und da auch polgefärbte pestähnliche Stäbchen. In den angesetzten Kulturen wurden dementsprechend neben zahlreichen anderen einige wenige typische Pestkolonien aufgefunden. Die makroskopische Agglutination letzterer fiel bis zur Verdünnung 1 : 1600 positiv aus. An den folgenden Tagen war schon eine völlige Ueberwucherung der pestähnlichen Kolonien durch die verunreinigenden Bakterien auf sämtlichen Kulturplatten, auch auf den bei niederen Temperaturen aufbewahrten erfolgt. Durch den Befund dieser mit 2 ccm Impfmateriel

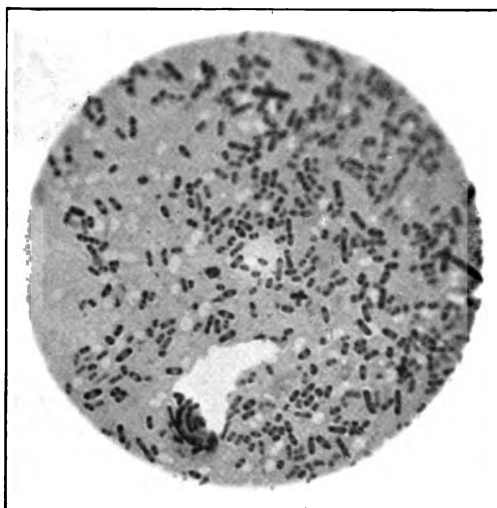


Fig. 1. Pestähnliche Bakterien (Fall: „Baron Balfour“).
Lungenausstrich. (Vergr. 1:1000.)

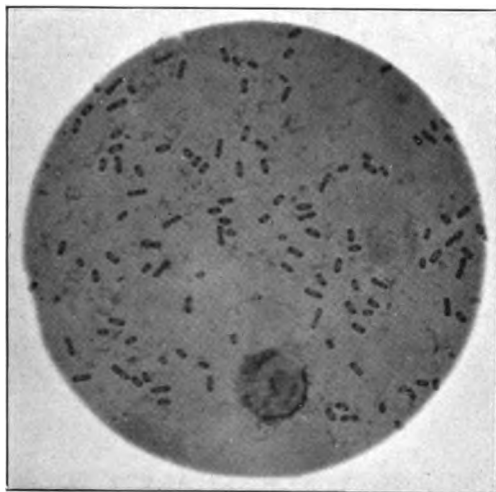


Fig. 2. Pestbakterien (Fall: Dampfer „Karthago“).
Milzausstrich. (Vergr. 1:1000.)

2
2
7
3

infizierten Ratte war die Diagnose somit zwar gesichert, die endgültige Diagnose wurde daraufhin abgegeben, und durch die Befunde später eingelieferter Pestratten erwiesen sich die bei dem Schiffe Ashmore getroffenen Maßnahmen weiterhin als gerechtfertigt. Im übrigen verlief der Tierversuch jedoch völlig unerwartet: keines der anderen von dem gleichen Material geimpften Versuchstiere ging an Pest zu Grunde. Eine subkutan mit 0,5 ccm geimpfte Ratte und ein subkutan in die Hauttasche geimpftes Meerschweinchen wurden nach 2 bzw. 6 Tagen getötet ohne makroskopisch oder mikroskopisch irgendwie pestverdächtigen Befund. Weitere 3 Ratten, eine mit 1 ccm subkutan, eine subkutan in eine Hauttasche und eine kutan am Schwanz geimpfte, sowie 2 kutan geimpfte Meerschweinchen blieben am Leben oder starben erst Wochen nachher ohne irgendwelchen Befund. Von den 8 mit gleichem Material geimpften Versuchstieren ging also nur 1 ein, und zwar nur diejenige Ratte, welche die größte Menge — 2 ccm der Organaufschwemmung — erhalten hatte, während alle anderen ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen blieben, trotzdem in der zur Impfung verwendeten Milzaufschwemmung sehr zahlreiche, typisch aussehende pestähnliche Bakterien enthalten waren.

Aber auch die Versuchstiere, welche weiterhin, sei es mit dem Material von der an Pest eingegangenen Versuchsratte, sei es mit Kulturmaterial aus dieser, geimpft wurden, verhielten sich zum Teil widerstandsfähig gegen die Impfung. So blieb z. B. eine Ratte am Leben, welche 2 ccm von einer Milzaufschwemmung von der ersten an Pest eingegangenen Versuchsratte subkutan erhalten hatte. Auch vermochte die gleiche Menge Impfmateriale, welche die erste Versuchsratte prompt getötet hatte, nach 4-tägigem Verweilen im Eisschrank eine Ratte nicht mehr mit Pestbefund zur Strecke zu bringen und ein mit demselben Material kutan geimpftes Meerschweinchen blieb ganz gesund.

Diese Angaben mögen bezüglich des Ausfalls der Tierversuche genügen. Erwähnt sei nur noch, daß bei den Ratten, zum Teil auch bei den Meerschweinchen, sich Bakterien der Paratyphusgruppe fanden, welche, wie das Trautmann in seiner Arbeit „Bakterien der Paratyphusgruppe als Rattenschädlinge und Rattenvertilger“ (Zeitschr. f. Hyg. 1906) genauer beschrieben hat, für Ratten und Meerschweinchen sehr virulent sein, sowie bei diesen Tieren einen der Pest ganz ähnlichen makroskopischen und mikroskopischen Befund hervorrufen können. Von vornherein war also nicht abzusehen, inwieweit der Tod der geimpften Versuchstiere und der pestähnliche Befund auf Rechnung dieser *Bac. paratyphosi* zu setzen war.

Aus allem diesen geht nun hervor, daß wir es in diesem Falle mit wenig virulenten Pestbakterien zu tun hatten, welche die Versuchstiere, wenn überhaupt, nur in sehr großen Dosen oder unter Mitwirkung anderer tierpathogener Bakterien töteten. Daß alte Sammlungspestkulturen völlig ihre Tierpathogenität verlieren können, ist ja bekannt, dafür, daß auch schon im Tierkörper die Virulenz verloren gehen kann, sprechen die Versuche mit faulen Rattenkadavern. Es ist dieses aber, wie schon hervorgehoben wurde, der erste uns eingelieferte Fall, in welchem frisch aus dem Tierkadaver stammende Pestbakterien solch eine geringe Virulenz aufwiesen. Bemerkenswert erschien uns dieser Fall deshalb, weil man hiernach darauf gefaßt sein muß, bei der Untersuchung eingelieferter pestverdächtiger Rattenkadaver auch einmal gelegentlich ganz

avirulenten Pestbakterien zu begegnen. Man könnte dann vor die Frage gestellt sein, ob man die Diagnose Pest abgeben soll trotz negativen Ausfalls des Tierversuches. Denn es dürfte wohl nicht gerechtfertigt sein, beim Befund avirulenter Pestbakterien, von der Voraussetzung ausgehend, daß diese für Versuchstiere unschädlichen Pestbakterien nun auch für den Menschen nicht mehr schädlich sind, von den üblichen Maßnahmen abzusehen. Dieses würde auch schon aus dem Grunde nicht zulässig sein, weil ja in dem betreffenden pestverdächtigen Schiffe, aus welchem die erste eingelieferte, etwa avirulente Pestbakterien enthaltende Ratte stammt, eine Reihe von Ratten mit vollvirulenten Pestbakterien bei weiterer Ausladung des Schiffes noch gefunden werden können. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich auch nicht, die Diagnose einstweilen offen zu lassen, wenigstens müßte das verdächtige Schiff als ein mit Pestratten behaftetes behandelt werden, damit schon bei der weiteren Löschung die erforderlichen Sicherheitsvorkehrungen getroffen sind. Denn in der Regel darf man annehmen, daß die erste zur Untersuchung gekommene Pestratte nicht die einzige auf dem Schiffe ist, sondern meist wird das Schiff sehr viele Ratten und, wenn eine Pest-

Tabelle I.

Uebersicht über die vom Dampfer „Ashmore“ eingelieferten Ratten.

Datum	Zeit	Zahl	Fundort	Befund			Bemerkungen
				Pest	Kohlenoxyd	faul bezw. vertrocknet	
27. Okt.	12 ^h 55 p. m.	2	Raum III	—	—	2	
31. „	4 ^h p. m.	2	„ III	1	—	1	
2. Nov.	9 ^h 55 a. m.	5	„ I	—	5	—	
2. „	1 ^h 30 p. m.	7	„ III	—	5	2	
2. „	1 ^h 30 p. m.	3	„ IV	—	3	—	
2. „	4 ^h 45 p. m.	2	„ II	—	1	1	
2. „	4 ^h 45 p. m.	1	„ I	—	1	—	
3. „	9 ^h 55 a. m.	2	„ II	—	2	—	
4. „	11 ^h 50 a. m.	2	„ III	1	—	1	
4. „	11 ^h 50 a. m.	1	„ II	—	—	1	
4. „	11 ^h 50 a. m.	20	„ IV	—	20	—	
5. „	11 ^h 30 a. m.	3	„ II	—	3	—	
6. „	11 ^h a. m.	7	„ III	1	5	1	
7. „	12 ^h 55 p. m.	25	„ II	—	21	4	
7. „	12 ^h 55 p. m.	12	„ III	—	1	11	
9. „	1 ^h 50 p. m.	6	„ I	—	4	2	
9. „	1 ^h 50 p. m.	4	„ II	—	3	1	
9. „	1 ^h 50 p. m.	8	„ III	—	7	1	
10. „	1 ^h 10 p. m.	5	„ I	—	4	1	
10. „	1 ^h 10 p. m.	14	„ II	—	10	4	
10. „	1 ^h 10 p. m.	20	„ III	—	10	10	
11. „	1 ^h 30 p. m.	33	„ II	—	20	13	
11. „	1 ^h 30 p. m.	10	„ III	1	2	7	
		194		4	127	63	
			In der Ladung des Dampfers „Ashmore“ aus:				
3. Nov.	4 ^h 10 p. m.	1	Ewer Maria	—	—	(Trauma)	
8. „	11 ^h 35 a. m.	30	Kahn 322	—	24	6	
8. „	11 ^h 35 a. m.	3	Kahn 12	—	3	—	
		34		—	27	6	

Tabelle II.

Uebersicht über die vom Dampfer „Ashmore“ eingelieferten Ratten.

Fundort	Zahl der Ratten	Davon Pest	Davon Kohlenoxyd	Davon Phosphor	Bemerkungen
Raum I	17	—	14	—	
Raum II	84	—	60	—	
Raum III	70	4	30	—	
Raum IV	23	—	23	—	
	194	4	127		

ratte darunter ist, auch mehrere Pestratten beherbergen. Allerdings wird man vielleicht gerade dann avirulente Pestbakterien zu erwarten haben, wenn die Pest unter den Ratten schon im Erlöschen begriffen und nur noch die eine oder andere Pestratte übrig geblieben ist.

Auf dem Dampfer „Ashmore“ fanden sich im ganzen 194 Rattenkadaver. 63 waren so faul, daß eine Diagnose, ob Pest vorlag, nicht mehr möglich war. 127 waren der Ausräucherung mit dem Nocht-Giemsa-Gas erlegen und endlich 4 zeigten einen Pestbefund. Weitere 34 Ratten wurden noch in der Ladung des Dampfers Ashmore gefunden, fast alle waren durch Nocht-Giemsa-Gas getötet, nur 6 waren bereits ganz verfault. Nach der ersten Pestratte, über deren Untersuchung oben Genaueres mitgeteilt ist, kamen also nur noch 3 weitere Pestratten zur Sektion. Auch bei diesen wiesen die Pestbakterien nur eine geringe Virulenz auf. Eine Uebersicht über die eingelieferten Ratten gibt die Tabelle I. Wie es in der Regel der Fall ist, waren die Pestratten nicht über alle Räume des Schiffes verteilt; in Tabelle II sind die Fundorte der Ratten zusammengestellt, danach stammten alle Pestkadaver aus einem Raume.

Die für die Praxis aus diesem Falle zu ziehenden Schlüsse, wenn ich dieselben kurz rekapitulieren darf, sind also folgende: Es darf nicht in jedem Falle bei Verdacht auf Pest erwartet werden, daß alle mit dem vorliegenden verdächtigen Pestmaterial geimpften Versuchstiere prompt in der üblichen Zeit und mit dem typischen Befunde an Pest eingehen, es ist vielmehr nicht ausgeschlossen, daß sich einmal völlig avirulente Pestbakterien in einem Pestkadaver finden. Die Diagnose Pest kann demnach nicht unbedingt abhängig gemacht werden von dem Ausfall des Tierversuches, es könnte vielmehr der Fall eintreten, daß die definitive amtliche Diagnose auch ohne positiven Tierversuch abgegeben werden müßte.

Inhalt.

- ✓ **Bail, Oskar und Weil, Edmund**, Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte, p. 51.
- Bosc, F. J.**, Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires). IV. La Syphilis. (Forts.), p. 30.
- Byloff, Karl**, Ueber eine pestähnliche Erkrankung der Meerschweinchen. (Schluß), p. 5.
- Galli-Valerio, B.**, Michele Stossich und seine helminthologischen Arbeiten, p. 47.
- Goebel, W.**, Ueber die desinfizierenden Eigenschaften Lugolscher Jodlösungen, p. 86.
- Gordon, M. H.**, Note on the ability of *V. cholerae asiatica* to decompose starch, p. 5.
- Hammerl, Hans**, Studien über die Morphologie des *Vibrio cholerae asiaticae*. (Schluß), p. 1.
- Kister**, Kasuistische Mitteilungen zur Frage der Rattenpestdiagnose. (Schluß), p. 91.
- Krienitz, W.**, Ueber morphologische Veränderungen an Spirochäten, p. 43.
- v. Löte, Joseph**, Ist das Wutvirus auf Frösche übertragbar?, p. 25.
- ✓ **Lüdke, H.**, Beiträge zur Kenntnis der Hämagglutinine, p. 69.
- Manwaring, Wilfred H.**, Auxilytic Serum, p. 75.
- Nedrigailow, W.**, Zur Frage über die spezifische Natur des Scharlachstreptococcus, p. 13.
- Pettersson, Alfred**, Die Rolle der Leukocyten im Kampfe des Tierorganismus gegen die Infektion, p. 56.
- Saling, Theodor**, Zur Kritik der *Spirochaete pallida* Schaud. (Forts.), p. 38.
- Shibayama, G.**, Zur Agglutinoidfrage, p. 64.
- Stansiale, Rodolfo**, Die Bakterien der Harnröhre unter normalen Verhältnissen und bei Gonorrhöe, p. 19.
- Tanaka, Kefusuke**, Ueber meine japanische Kedani-Krankheit, p. 16.
- Tissoni, Guido und Bongiovanni, Alessandro**, Weiteres über die Behandlung der Wut mittels Radiumstrahlen und über den Mechanismus ihrer Wirkung, p. 80.
- Tomarkin, E.**, Ueber einen Desinfektionsversuch vermittelt des Flüggeschen Formaldehydapparates, p. 83.
- Zlatogoroff, S. J.**, Ueber die Anwendung des Streptokokkenimpfstoffes bei Scharlach, p. 77.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde“ richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Nachdruck verboten.

**Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration
für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft
ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender
Bakterienspecies.**

[Aus dem Botanischen Institute der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Arthur Meyer.]

Von **Martin Wund.**

Mit 4 Figuren.

Die Arbeit ist am 1. April 1904 im botanischen Institut der Universität Marburg von mir begonnen und am 1. Oktober 1905 beendet worden. Ich stelle das voraus, um ihre zeitliche Beziehung und ihre tatsächliche Unabhängigkeit von der Arbeit Porodkos, die 1905 erschien, zu betonen.

Die Aufgabe, welche in dieser Arbeit gelöst wurde, ist mir von Herrn Prof. Arthur Meyer gestellt worden, der folgendes über das Thema bemerkt: „Seit Liborius (1886) hat sich die bakteriologische Praxis daran gewöhnt, die Bakterien in obligate Anaëroben, fakultative Anaëroben und Aëroben einzuteilen, nachdem Pasteur den Begriff der Anaëroben und Aëroben schon früher festgestellt hatte. Wie ich schon früher (1903. p. 141) kurz ausgeführt habe, sind diese Bezeichnungen nur für die Praxis bequeme, aus der Praxis hervorgegangene Begriffe, die nur dazu dienen können, das Verhalten der Bakterienspecies bei der Kultur im bakteriologischen Laboratorium oberflächlich zu charakterisieren. Daß die Versuche, diese Begriffe schärfer zu präzisieren, an den tatsächlich vorliegenden Verhältnissen scheitern mußten, ließ sich schon aus den vor Chudjakows (Centralbl. f. Bakt. 1898) Arbeit vorliegenden Tatsachen mit einiger Sicherheit folgern. Für Liborius sind obligate Anaëroben solche, welche für alle Lebensfunktionen auf die Abwesenheit von Sauerstoff angewiesen sind. Solche Organismen scheint es jedoch gar nicht zu geben, da selbst Beijerincks *Granulobakter butylicum* (1893) geringe Sauerstoffmengen verträgt“. Ueber die fakultativen Anaëroben sagt Liborius: „Diese Bakterien sind für gewöhnlich auf Zufuhr von Sauerstoff angewiesen. Alle ihre Lebensäußerungen gehen am kräftigsten von statten, wenn sie mit reichlichen Sauerstoffmengen in Berührung sind, und eine Beschränkung der letzteren führt ersichtlich zu einer Verlangsamung des Wachstums. Sie sind aber andererseits nicht so empfindlich gegen Sauerstoffmangel, daß sie ihre Lebensäußerungen dann etwa völlig einstellen, sondern sie pflegen je nach der Vollständigkeit der Sauerstoffentziehung immerhin noch eine beträchtliche Konsumtion des Nährmaterials und eine bedeutende Vermehrung zu leisten.“ Obligate Anaëroben sind nach Liborius solche, welche für alle ihre Lebensfunktionen auf die Abwesenheit von Sauerstoff angewiesen sind. Wie wenig scharf die durch diese Definitionen getroffenen Begriffe gegebenen Abgrenzungen sind, ist ohne weiteres klar. Die Grenze zwischen den drei Gruppen erscheint noch mehr verwischt, wenn Gotschlich (Flügge, Die Mikroorganismen. 1896. 3. Aufl. T. I.

Vogt. Leipzig. p. 127) sagt: „Uebrigens gibt es auch umgekehrt fakultative Anaëroben, die bei Sauerstoffabschluß besser gedeihen als bei Luftzutritt.“

Die Einteilung und die Definitionen, welche Beijerinck (1893. p. 50) gibt, decken sich nicht mit dem, was man in der Praxis unter den drei Ausdrücken verstand und haben auch keine Bedeutung. Er sagt: „Die fakultative Anaërobiose, wie z. B. bei dem industriellen Milchsäureferment, ist charakterisiert durch Unabhängigkeit vom freien Sauerstoff, wenn reduktionsfähiges Nährmaterial geboten ist.“ „Die temporäre Anaërobiose, wie z. B. bei *Mucor racemosus*, den Alkoholhefen und einigen Gärungsbakterien, wie *Photobacterium phosphorescens*, beruht auf der Gegenwart einer gebundenen Sauerstoffreserve in den Zellen, welche bei den aktiven Alkoholhefen einzelne Zellteilungen erlaubt, ehe aufs Neue Sauerstoffzutritt notwendig ist. Findet letzterer dann nicht statt, so sterben die Zellen allmählich ab, auch bei der Gegenwart günstiger, reduktionsfähiger, lose gebundenen Sauerstoff enthaltender Nahrung. Die obligate Anaërobiose, wie bei Butylfermenten, erheischt vollständige Abwesenheit vom freien Sauerstoff und Gegenwart von reduktionsfähigem Nährmaterial.“ Später (1897. p. 41. Anm. 3) korrigiert Beijerinck seine Definition der fakultativen Anaërobiose, indem er sagt: „Der Name »fakultativ anaërobisch« ist verwerflich und soll durch »temporär anaërobisch« ersetzt werden, weil die sogenannten »fakultativen Anaërobien« nur zeitweise ohne Sauerstoff wachsen können. Wenn es Bakterien gäbe, welche andauernd ebenso gut mit wie ohne Sauerstoff leben können, so wäre darauf der Name »permanent fakultative Anaërobien« oder kurz »fakultative Anaërobien« anwendbar. Früher meinte ich, daß hierher die Milchsäurefermente der Gärungsindustrie gehörten, doch bin ich darüber wieder in Zweifel geraten und ich glaube gegenwärtig, daß eine solche Gruppe nicht existiert.“

Ich brauche wohl auf eine Kritik dieser Einteilung der Bakterien bezüglich ihres Verhaltens zum freien Sauerstoff nicht einzugehen, da wir ja später sehen werden, wie die Sache in der Tat liegt. Die Diskussionen Beijerincks sind nur dadurch interessant, daß sie die Frage anregen, ob es Bakterien gibt, welche, um ihren ganzen Entwicklungsgang durchzumachen, abwechselnd Sauerstoff in der Konzentration, in welcher er in der Atmosphäre vorkommt, und Sauerstoffabschluß genießen müssen. Auch Pfeffer verfolgt diesen Gedanken, indem er in seiner Physiologie (Bd. I. p. 569) sagt: „Da aber auch bei anaërober Züchtung diese Art nach einigen Gärungen eingeht, so liegt vielleicht ein Organismus vor, der für seine Erhaltung einen periodischen Wechsel von Aërobiose und Anaërobiose nötig hat.“

Pfeffer hat selbstverständlich schon das Unzureichende der üblichen Dreiteilung und der Definitionen empfunden, gebraucht aber die bequemen Ausdrücke in seiner Physiologie oft. Er definiert übrigens die in Rede stehenden Begriffe (1897. Bd. I. p. 535) folgendermaßen: „Obligate Anaëroben sind diejenigen Wesen, denen schon bei sehr geringer Partiärpressung eine erfolgreiche Tätigkeit unmöglich ist.“ (Den streng anaëroben Organismen reihen sich ferner solche an, in denen nach Entziehung des Sauerstoffs Wachstum oder sogar Vermehrung nur gewisse Zeit in minimaler oder auch in ausgedehnter Weise fortschreitet. Diese „temporären Anaëroben“ bilden also den Uebergang zu den permanenten Anaëroben nach Beijerinck.) „Da es aber

an kritischen Studien fehlt, so muß im folgenden eine nähere Unterscheidung der permanenten und temporären Anaëroben unterbleiben.“ Chudjakows russisch geschriebene Arbeit, die ich leider nur aus dem Referat Rotherts (1898) kenne, hat in der Auffassung der Verhältnisse einen wesentlichen Fortschritt gebracht, so daß Rothert am Schlusse seines Referats sagt: „Es können sich also die aëroben Organismen, ebenso wie die obligat-anaëroben, nur innerhalb bestimmter Grenzen der Sauerstoffpressung entwickeln; wird die obere Grenze überschritten, so hemmt der Sauerstoff auch die Entwicklung der strengen Aëroben. Andererseits existiert eine gewisse niedrige Partiärpressung, welche sowohl die Entwicklung der Aëroben als auch diejenigen der obligaten Anaëroben zuläßt. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen von Organismen erweist sich also als weniger tiefgreifend, als man bisher annahm. Wenn indes Verf. daraufhin behauptet, daß zwischen obligaten Aëroben und obligaten Anaëroben keine wesentliche, sondern nur eine quantitative Differenz besteht, so ist das viel zu weit gegangen. Eine wesentliche Besonderheit aller Anaëroben bleibt es nämlich, daß für sie keine untere Grenze der Sauerstoffpressung besteht und daß sie ihren Energiebedarf nicht nur durch Atmung, sondern auch durch Gärung decken können (die obligaten Anaëroben vielleicht nur durch die letztere), wozu die obligaten Aëroben nicht befähigt sind“. Und p. 392: „Leider hat Verf. nicht versucht, eine weitere wichtige Frage zu lösen, die sich hier anschließt, nämlich die, ob die obligaten Anaëroben bei demjenigen geringen Luftdruck, welcher ihre Entwicklung zuläßt, auch auf Kosten nicht vergärbare Substanz leben können, mit anderen Worten, ob Atmung auch ihnen die Gärung als Energiequelle zu ersetzen vermag; erst die Entscheidung dieser Frage würde zeigen, ob zwischen den fakultativen und den obligaten Anaëroben ein fundamentaler oder nur ein quantitativer Unterschied besteht.“ Porodko (1905. p. 52) gebraucht fortgesetzt die Begriffe: „fakultativ anaërob, obligat anaërob, obligat aërob.“ Er sagt, daß die Obligat- und Fakultativanaëroben ihr Sauerstoffminimum bei 0 hätten, meiner Meinung hat auch diese Definitionsweise keine wissenschaftliche Bedeutung und keine praktische Berechtigung.

Wir sahen, daß ein jeder Autor die Namen, welche im bakteriologischen Laboratorium auf Grund oberflächlicher, nur für die Praxis bestimmter Beobachtungen gebildet wurden, mit anderem Inhalte füllt. Wie gesagt, läßt man die an sich bequemen, praktischen Bezeichnungen in der Wissenschaft am besten ganz fallen. Ich habe früher in meinem Praktikum (p. 142) die folgenden hierher gehörenden Fragen präzisiert, deren Beantwortung einen genaueren Einblick in das Verhalten der Bakterien-species gegen molekularen Sauerstoff vermitteln soll.

1) Wie liegen die Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration, bei denen die Bakterien-species die vollständige Entwicklung durchzumachen vermag? 2) Wie liegen die Kardinalpunkte für das Wachstum und die Vermehrung der Oidien der Bakterien? 3) Wie liegen die Kardinalpunkte für die Sporenkeimung? 4) Wie liegen die Kardinalpunkte für die Sporenbildung? 5) Welchen Einfluß übt die Temperatur auf die Lage der Kardinalpunkte aus? 6) Welchen Einfluß üben die Ernährungsverhältnisse auf die Lage der Kardinalpunkte aus? 7) Wie wirkt wechselnde Zufuhr von Sauerstoff verschiedener Konzentration? 8) Wie verhält es sich mit der Gewöhnung der Species an verschiedene Sauerstoffkonzentration? 9) Wie verläuft der Stoffwechsel bei den drei Kar-

dinalpunkten? Schließlich wären noch die Tötungszeiten für die verschiedenen Morphoden der Spaltpilze bei den verschiedenen inframinimalen und supramaximalen Sauerstoffkonzentrationen festzustellen.

Die Aufgabe dieser Arbeit sollte nun die möglichst gründliche Beantwortung der ersten vier Fragen für eine größere Reihe wiederzuerkennender, nicht pathogener Bakterienspecies sein. Der Ausdruck „wiederzuerkennender Bakterienspecies“ ist besonders zu betonen, da es in meiner Absicht liegt, die anderen Punkte für die gleichen Species bearbeiten zu lassen, und da ich die Möglichkeit geben will, daß die Resultate kontrolliert werden können. Es ist ein großer Mangel der meisten physiologischen Forschungen über Bakterien, daß man nicht imstande ist, sie zu wiederholen, weil man die Pflanzenspecies nicht sicher wieder erhalten kann, mit der experimentiert wurde. Das gilt sogar teilweise für die neueren Arbeiten. Chudjakows *Bacterium butyricum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium viscosum* sind nicht sicher wiederzufinden; dasselbe ist für den *Bacillus mycoides*, *Vibrio albensis*, *Bact. bruneum*, *Bac. fluorescens liquefaciens* und einigen anderen von Porevko benutzten „Bakteriensorten“ zu sagen. Ich habe deshalb die von mir und meinen Schülern genau definierten, nach unseren Gesamtangaben immer sicher wiederzuerkennenden, den Boden bewohnenden Species, die übrigens jederzeit von meinem Institute abgegeben werden, benutzen lassen. Daß ich keine Species mit sehr tiefliegendem Maximum, z. B. keine „Amylobakter“-Arten, „Granulobakter“-Arten, keinen „*Bac. butylicus*“, *Bac. lactobutyricus*“ etc. habe untersuchen lassen, hat zwei Gründe. Erstens gibt es noch keine fest genug begründete, sicher wiederzufindende Species dieser Art und zweitens reichen für die genaue Messung so geringen Sauerstoffkonzentrationen meine Kulturmanometer nicht aus. Die Arbeiten für diese Species sind jedoch begonnen worden.

Da die Minima und Maxima der Sauerstoffkonzentrationen, vorzüglich die für die Sporenkeimung gute Merkmale für die Species der Bakterien sind, habe ich einige bequem zu handhabende Apparate konstruiert und Methoden angegeben, die zur leichten Bestimmung dieser Kardinalpunkte dienen sollen und bei dieser Arbeit ihre Probe bestanden haben (Arthur Meyer, 1905 und 1906).

Ich will noch darauf aufmerksam machen, daß die verschiedene Ausdrucksweise für die Sauerstoffkonzentration in den Arbeiten der verschiedenen Autoren die Uebersichtlichkeit sehr stört und es mit sich bringt, daß man aus den Referaten der Arbeiten oft nicht genau ersehen kann, welche Sauerstoffkonzentration bei den Versuchen geherrscht hat. Ich habe deshalb als völlig eindeutigen Ausdruck für die Sauerstoffkonzentration die Angabe der im Liter enthaltenen Milligramme Sauerstoff benutzen lassen.

Hält man fest, daß 1 l Luft bei 18,0° C und 750 mm Quecksilberdruck 276 mg Sauerstoff enthält, 1 l Sauerstoff bei 18,0° C und 750 mm Quecksilberdruck 1323 mg Sauerstoff, so läßt sich ja auch jederzeit die richtige Vorstellung vom biologischen Verhalten der Species gewinnen.

Bei der Arbeit ist selbstverständlich der Satz, den Bert (La pression barométrique; Paris, Masson 1878, p. 845) zuerst aufstellte, als durchaus gültig angenommen worden: „Ganz allgemein wirken die nützlichen oder schädlichen Gase (Sauerstoff, Kohlensäure) auf die lebenden Wesen nur entsprechend dem Drucke, den sie in der umgebenden Atmosphäre ausüben. Dieser Druck wird bestimmt durch Multiplikation

ihres Prozentverhältnisses mit dem barometrischen Druck des Gemisches; die Vergrößerung des einen Faktors kann durch Verminderung des anderen aufgehoben werden.“ Der Druck, der in einem sauerstoffhaltigen, sonst indifferenten Gasgemische durch die beigemischten Gase ausgeübt wird, ist auch bei relativ hohem Gasdrucke von keiner nachweisbaren physiologischen Wirkung. Lehmann kam (1882) zu gleichem Resultate, als er mit ausgeschnittenen Froschherzen experimentierte. Er sagt p. 433: „— so zeigt sich die Kompression mit Sauerstoff als eine ziemlich beträchtliche, die mit Stickstoff (bei normalem Sauerstoffdrucke) teils als eine geringe, teils als gar keine Schädlichkeit“. Für die Bakterien scheint wohl auch innerhalb der für uns in Betracht kommenden Grenzen die Wirkung der komprimierten Gasgemische nur von dem Partialdruck des Sauerstoffs abzuhängen. Das geht aus dem Versuche No. 29 und No. 30 von Porodko (1905, p. 39) hervor. Beide (3 Atmosphären Sauerstoff und 8,8 Atmosphären Luft) ergaben die gleichen Resultate. Allerdings ist der Indikator, welchen Porodko benutzte, ungenau, so daß eine genauere Untersuchung der Frage noch nötig ist. Daß ein auf das Wasser dieser in Flüssigkeit lebenden Bakterien ausgeübter sehr hoher Druck nicht stark schädigend zu wirken braucht, lehren uns auch die Versuche von Melsens (Compt. rend. 1870, Bd. LXX. p. 831), in denen Hefe in Nährflüssigkeit mit 8000 Atmosphären belastet wurde.

Ich mache noch auf die Methode aufmerksam, welche ich zur Auffindung der Optima habe anwenden lassen. Die Optima der Sauerstoffkonzentration beziehen sich auf die Keimungsgeschwindigkeit, eventuell Sporenbildungsgeschwindigkeit der Species. Wenn die Temperaturen bei den Versuchen überall hätten gleichmäßig sein können und die Nähragarportionen immer ganz gleich ausfielen, so hätten einfach die Keimungszeiten und Sporenbildungszeiten direkt als Maßstab der Sauerstoffwirkung benutzt werden können. Da das aber nicht der Fall war, habe ich alle Versuche bei Sauerstoffmengen, die höher und niedriger waren als die in Luft, unter gleichen Umständen direkt mit Versuchen über die Entwicklung in Luft vergleichen lassen, und die Verhältniszahlen als Maßstab für den Sauerstoffeinfluß benutzen lassen —“.

Die wichtigsten der bisher über das zu untersuchende Verhalten der Bakterien gegen molekularen Sauerstoff bekannt gewordenen Daten sind wohl die in den folgenden Notizen kurz charakterisierten. Aus ihnen wird man ersehen, was vor meiner Arbeit bekannt war, bezüglich erkennen, daß über die Kardinalpunkte der Sporenkeimung und Sporenbildung, sowie über die Optima des Wachstums, der Sporenkeimung und Sporenbildung keine Daten vorlagen.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Zur Frage über die spezifische Natur des Scharlachstreptococcus.

[Charkow, Bakteriologisches Institut der medizinischen Gesellschaft.]

Von Dr. W. Nedrigallow.

(Schluß.)

Alles, was wir über die bakteriologischen und biologischen Eigenschaften des Scharlachstreptococcus gesagt haben, berechtigt uns nicht im mindesten, denselben für die Ursache des Scharlachs zu halten. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist er nur ein unangenehmer Begleiter, der den Scharlach wie auch viele andere Krankheiten öfters kompliziert.

Zur Erwidrerung auf die eben gemachte Folgerung dürfte man zwei Infektionskrankheiten streptococcusartigen Ursprungs anführen, die Rose beim Menschen und die Druse beim Pferde.

Die Rose wird, wie bekannt, durch einen Streptococcus hervorgerufen, der gleich dem scarlatinösen keine spezifischen, ausschließlich für ihn charakteristischen Eigenschaften aufweist. Halten wir einmal diesen gar nicht spezifischen Streptococcus für die Ursache der Rose, warum dürfen wir nicht dieselbe Folgerung auf den Scharlachstreptococcus übertragen?

Gegen eine solche Annahme spricht ein enormer Unterschied im Charakter der genannten Leiden. Was das eine charakterisiert, schließt den Anteil des Streptococcus im anderen aus.

Nach der Rose tritt keine Immunität auf; im Gegenteil zeigen die klinischen Beobachtungen, daß der Organismus, der die Rose überstanden hatte, für dieselbe noch empfänglicher wird. Hasenkopf und Salge weisen in ihrem Artikel: „Ueber Agglutination bei Scharlach“¹⁾ mit Recht darauf hin, daß die angeführte Charakteristik der Rose berechtigt, den Streptococcus von den ätiologischen Momenten bei Scharlach und Pocken, nach deren Ueberstandensein mit wenigen Ausnahmen eine lebenslange Immunität auftritt, auszuschließen.

Der Rosestreptococcus bildet außerdem keine mit ausschließlich ihm eigenen pathogenen Eigenschaften und Eigentümlichkeiten versehene Art. Er weicht nicht im geringsten vom gewöhnlichen pyogenen Kettencoccus ab. Beide sind identisch, können auch ihre pathogenen Rollen tauschen, wie es durch die Arbeiten von Koch, Petruschky, Fraenkel und Andere bewiesen worden ist. So gelang es Fraenkel²⁾, eine typische Rose durch den Streptococcus, vom Peritonealeiter erhalten, in zwei Fällen beim Kaninchen zu erzeugen.

Die Druse stellt eine Infektionskrankheit des Pferdes vor, die öfters mit den eiterigen Entzündungen der Halslymphdrüsen einhergeht. Während des Lebens findet man gewöhnlich im Nasenschleim und Druseneiter, nach dem Tode aber im Blut, parenchymatösen Organen und Exsudaten einen Streptococcus, der zum ersten Male von Schütz 1887 beschrieben worden ist. Den Pferdedrusestreptococcus hat man lange dank seinen morphologischen und biologischen Eigenschaften mit dem gewöhnlichen pyogenen für identisch gehalten. Die neueren Arbeiten

1) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. LVIII. 1903.

2) Centralbl. f. Bakt. Bd. VI. 1889. No. 25.

aber weisen auf einige spezifische Eigenschaften des Drusestreptococcus hin. So zeigten die Experimente, daß das Marmoreksche Antistreptokokkenserum sich gegen den pyogenen Streptococcus aktiv verhält, auf den der Druse aber keine Wirkung hat, daß aber im Gegenteil das Antidruseserum sich nur gegen seinen Streptococcus als wirksam erwiesen hatte. Derselbe Unterschied wurde hinsichtlich der Agglutination ermittelt.

Für die spezifische Natur des Drusestreptococcus sprechen nach einigen Autoren die erfolgreichen Experimente des künstlichen Hervorrufens der Druse bei Pferden.

Gabritschewsky¹⁾ hält den Drusestreptococcus für die unzweifelhafte Ursache der Druse. Dieser Gelehrte hat schon das auf eine besondere Art zubereitete Antidrusevaccin in Gebrauch gesetzt, das sich bei Kontrolle an Pferden als im höchsten Grade wirksam erwiesen hat.

In der Druse der Pferde haben wir augenscheinlich eine Krankheit, die durch einen spezifischen Streptococcus bedingt wird.

Ich spreche „augenscheinlich“, weil ich die Zahl der angestellten Versuche mit Vaccination und Ansteckung für ungenügend halte.

Hinsichtlich des allgegenwärtigen Streptococcus wird es die höchste Vorsicht bei Folgerungen erfordern, um den Fehler, den De Waele und Sugg hinsichtlich des Pockenstreptococcus gemacht haben, zu vermeiden. Um berechtigt zu sein, den Schluß über die spezifische Natur des Drusestreptococcus auf den Scharlachstreptococcus zu übertragen, ist es deswegen nötig, die über den Drusestreptococcus vorhandenen Beobachtungen eingehend und allseitig zu kontrollieren und die Experimente mit Vaccinieren und Anstecken im weit größerem Umfange anzustellen.

Es ist um so notwendiger, weil die klinischen²⁾ Beobachtungen über Druse nicht zu Gunsten der Ähnlichkeit zwischen diesem Leiden und dem Scharlach sprechen.

Es stellt sich heraus, daß die erste Erkrankung an Druse nur eine unvollkommene Immunität mitteilt. Rezidive werden nach einigen Monaten wie auch nach 4—5 Jahren beobachtet. Bei Scharlach ist das nicht der Fall.

Gabritschewsky hat neulich vorgeschlagen, eine Vaccination mit toten Kulturen des Scharlachstreptococcus auch bei Scharlach zu gebrauchen.

Wir bewillkommen diese Idee, denn die Massenapplication dieses Vaccins kann die Frage über die spezifische Natur des Scharlachstreptococcus vollständig entscheiden.

Vorläufig aber müssen wir den Streptococcus, den wir bei Scharlach finden, nur als ein Element betrachten, welches diese Infektion des Kindesalters in verschiedenem Grade kompliziert.

Auf Grund des Gesagten ist anzunehmen, daß das Antischarlachserum nicht spezifisch gegen Scharlach selbst wirkt, sondern nur gegen seinen steten Begleiter — den Streptococcus.

In Anbetracht der angezeigten Eigenschaft des letzteren — einen besonderen scarlatinösen Charakter anzunehmen — muß das Serum mit Hilfe dieses Streptococcus einige spezifische Eigenschaften besitzen,

1) Русский Врѣчъ. 1905. No. 30. [Russ.]

2) Nocard et Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. 1903.

um die Aenderung des Krankheitsprozesses eines Scharlachkranken beeinflussen zu können. So ein Serum muß insbesondere als ein Schutzmittel nützlich sein, als therapeutisches Mittel wird es den besten Effekt bei der Einspritzung in den frühesten Momenten des Scharlachausschlags geben. Von dieser Seite betrachtet, erscheint die Erforschung des Antischarlachserums wünschenswert und nützlich.

Nachdruck verboten.

Ueber meine japanische Kedani-Krankheit.

Von Dr. Kefusuke Tanaka, Akita-Ken, Japan.

Mit 6 Kurven.

(Fortsetzung.)

Der Entstehungsmodus ist aber ganz einfach. Wenn man experimentell die Milbe nicht sofort abliest und die nächste Umgebung derselben in der betreffenden Bißstelle mit einer sterilen Nadel exkoriiert und die Milbe in diesem exkoriierten Hautteile zerquetscht oder zerreibt, dann entsteht während einiger Tage ein Bläschen oder ein Schorf, die schmerzhaftige Anschwellung der benachbarten Lymphdrüse und die Allgemeinerscheinungen, wie Mattigkeit, Fieber, Angst etc., die eine leichte Form der Kedani-Krankheit verursachen. Im Inhalt des Körpersaftes der Milbe und des experimentell entstandenen, frisch beobachteten Bläschens und auch bei den zahlreichen Untersuchungen der regionalen Lymphdrüsen und des Blutes etwas Auffälliges vorzufinden, war ich nicht im stande. Von anderen Seiten als Protozoen angegebene Wesen könnten vielleicht nichts anderes sein als Degenerations- oder Kunstprodukte. Daraus ersieht man, daß die Kedani-Milbe ein äußerst heftiges Gift enthält, das wir bisher nicht auffinden konnten. In dem charakteristischen Bläschen der Kedani-Krankheit, welches sich einfach durch die Aetzwirkung des Kedani-Giftes entwickelt hat, treten häufig, wie schon früher erwähnt, sekundär verschiedene Bakterien auf: *Proteus*, *Staphylococcus* etc. Durch diese Bakterien wird sich das Bläschen öfters in eine Pustel oder ein gangränöses Geschwürchen verwandeln und sie würden wahrscheinlich unter Umständen die Kedani-Krankheit verschlimmern. Allerdings ist die Tatsache nicht selten, daß selbst bei schwer und tödlich verlaufenden Fällen sowohl im Inhalte des Bläschens und in den nächstgelegenen Lymphdrüsen als auch im Blute und an den übrigen Organen kulturell und mikroskopisch gar kein Mikroorganismus nachweisbar ist, so daß man vermuten möchte, daß das Gift der Milbe allein ohne Beteiligung irgend eines pathogenen Mikroorganismus den Menschen zu töten vermag. Wenn man nun nach der Natur des Kedani-Giftes fragt, so muß ich leider gestehen, daß wir gegenwärtig überhaupt davon nur wenig Kenntnis besitzen. Das Kedani-Gift ist, wie man annehmen kann, sehr leicht flüchtig oder zersetzbar, und die Milbe verliert deswegen nach dem Sterben bald ihre giftige Eigenschaft. Diese leichte Flüchtigkeit oder Zersetzbarkeit des Kedani-Giftes vereitelte bislang die Entdeckung desselben. Daß das Gift der frischen Milbe giftig, aber bei toten Exemplaren ungiftig ist, erinnert an die toxische Wirkung, abgesehen von der Verschiedenheit der Zeitdauer, der Lorchel oder Morchel. Kunkel¹⁾

1) Kunkel, A. J., Handbuch der Toxikologie. p. 1058.

schreibt nämlich: „Durch das Trocknen der Lorchel wird das Gift zerstört. In den getrockneten Pilzen ist nach etwa 14 Tagen (Ponfick) keine giftig wirksame Substanz mehr enthalten: schon nach einigen (3) Tagen ist die Giftigkeit stark vermindert.“ Das Lorchelgift ist ein Blutgift, und bei der Vergiftung werden die zerfallenen Blutkörperchen von Leber und Milz aufgenommen, wodurch Leber und besonders die Milz anschwellen. Auch bei der Kedani-Krankheit kommen für gewöhnlich die Blutveränderung und Milzvergrößerung vor. Bei der Abkochung der frisch in Wasser zerteilten Milbe verliert sie aber ihre Giftigkeit. Das charakteristische Bläschen der Kedani-Krankheit ist, wie schon erwähnt, nichts anderes, als eine Entzündungserscheinung durch das Gift dieser Milbe, wie *Lytta vesicatoria* L. etc. an der Haut eine Veränderung hervorzurufen imstande ist. In welchem Körperteile der Milbe das Kedani-Gift vorkommt, kann mit großer Wahrscheinlichkeit etwa folgendermaßen angenommen werden: Da die befallende Milbe keine Giftwirkung zeigt, falls man dieselbe abliest, ohne sie zu zerquetschen oder zu zerreißen, so ist es wohl begreiflich, daß das Gift nicht an äußeren Körperteilen, sondern im Innern des Körpers vorkommt. Obwohl die Milbe in ihrem äußeren Aussehen gar keine Veränderung zeigt, geht dennoch ihre Giftigkeit verloren, wenn man aus ihr, zwischen zwei Deckgläsern zerquetscht, den winzigen Körpersaft herausgepreßt hat. In diesem geringen Körpersaft der Milbe, der bald vertrocknet, scheint also das eigentümliche, noch unbekannte Kedani-Gift enthalten zu sein. Bemerkenswert ist, daß 3—5 lebende Milben zusammen in destilliertem Wasser oder Serum zerteilt, unter die Haut der Mäuse, Kaninchen, Meerschweinchen injiziert, weder lokale Entzündung noch krankhafte Erscheinungen verursachen, während beim Menschen eine einzige frische Milbe in solcher Weise schon die oben erwähnten Allgemeinerscheinungen veranlaßt. Volkstümlich wird gesagt, daß die Milben individuell oder in verschiedenen Jahren und Ortschaften einen ganz verschiedenen Grad der Giftigkeit besitzen. Bei der experimentellen Untersuchung zeigt sich bisweilen, daß die Milbe fast gar keine Giftigkeit besitzt, so daß wir vermuten, daß sich die Giftigkeit nur in einem gewissen Wachstumsstadium der Milbe entwickelt. Im Falle man ihre Giftigkeit nicht nachweisen kann, soll man aber auch daran denken, ob der zerquetschte Körpersaft der Milbe in der exkorierten Bißstelle mehr verflüchtigt oder zersetzt als resorbiert ist. Bei der subkutanen Injektion der in Wasser oder Serum zerteilten Milbe soll man also möglichst schnell verfahren, um ihre Giftigkeit nicht einzubüßen. Im allgemeinen verlaufen die Krankheitserscheinungen bei experimentellen Fällen für Menschen schneller und leichter, als die der natürlichen Fälle. Wo man die Milbe unbewußt liegen läßt, würde sie in ihrer Bißstelle nach einigen Tagen sterben, ihr Kopfteil wird aufgelockert, und durch die Schrumpfung des mit einer harten Chitinhaut bedeckten Milbenkörpers wird ihr Körpersaft in die Bißwunde eingetröpfelt, wie eine mit Wasser gefüllte Gummiblase beim Kontrahieren das Wasser abfließen läßt. Daß überhaupt die Latenzzeit bei der natürlichen Erkrankung viel länger ist als bei experimentellen Fällen, kommt wahrscheinlich daher, daß die Bißwunde der Milbe allein nicht genügt, den durch sie eingetröpften giftigen Körpersaft derselben sofort in die Lymphbahn gelangen zu lassen, denn die Epidermis besitzt eine Dicke von 0,08—0,12 mm, die Kieferfühler der Milbe besitzen aber nur eine Länge von 0,018—0,030 mm. Es bedarf also einer gewissen Zeitdauer, um das in der Bißwunde

verweilende Gift resorptionsfähig zu machen, indem vorläufig an der Bißstelle der Epidermis durch die Aetzwirkung des Kedani-Giftes ein Bläschen resp. eine Wundfläche gebildet wird. Injiziert man die in Wasser oder Serum frisch zerteilte Milbe einem Menschen subkutan oder zerreibt die Milbe in der exkorierten Bißstelle, so ist die Latenzzeit viel kürzer, im ersten Falle 3—5 Stunden, im letzten Falle einige Tage. Hieraus ersieht man, daß die Krankheitserscheinungen durch das Kedani-Gift durchaus nicht identisch sind mit denen, die durch irgendwelche andere Tiergifte, wie durch Schlangenbiß oder Skorpionstich etc. herbeigeführt werden. Bei der Kedani-Krankheit befällt die Milbe den Menschen aktiv, aber ihr giftiger Körpersaft kommt passiv oder spontan in zufälliger Weise mit dem menschlichen Körper in Berührung und verursacht die Gifterscheinungen. Daß einige Symptome dieser Krankheit in Akita-Ken und Niigata-Ken nicht übereinstimmen sollen, hängt wahrscheinlich davon ab, daß die Milbe in den beiden voneinander entfernt liegenden Provinzen etwas verschiedenes Gift enthält.

Zum Vergleich habe ich viele junge Hausspinnen in destilliertem Wasser frisch zerteilt und von dessen oberer, etwas getrüübter Schicht 0,5—1,0 g Mäusen subkutan eingespritzt. Die Mäuse, welche größere Mengen bekommen hatten, gingen bald zu Grunde, die mit kleineren Mengen injizierten blieben am Leben und zeigten lokale Entzündungserscheinungen: Schwellung, Rötung, Geschwürs- und Schwartenbildung¹⁾.

Unter 8 Patienten mit zweimaliger Erkrankung waren 7, bei denen die zweite Erkrankung leichter als die erste verlief, und bei einem anderen war die zweite Erkrankung schwerer als die erste. Die Zwischenzeit der ersten und zweiten Erkrankung betrug dabei 39, 13, 2, 3, 12, 21, 22, 43 Jahre. Dreimalige Erkrankung habe ich erst im Jahre 1899 beobachten können, wobei der Patient in seinem 19., 21. und 23. Lebensjahre befallen wurde. In diesem Falle war die zweite Erkrankung leichter als die erste und die dritte leichter als die zweite. Bei den anderen 2 Fällen von dreimaliger Erkrankung, wo der eine in seinem 17., 22. und 40. Lebensjahre, und der andere in seinem 17., 26. und 38. Lebensjahre erkrankte, war im ersten Falle die zweite und dritte Erkrankung leichter als die erste, während im letzten Falle die erste Erkrankung schwer, die zweite sehr leicht und die dritte recht schwer verlief²⁾.

Pathologische Anatomie.

Es gelang mir bisher, 10 Fälle zu sezieren. Bei der ersten Leiche findet sich der charakteristische Schorf der Kedani-Krankheit in der Regio deltoidea, bei der zweiten in der linken, bei der dritten in der rechten Achselhöhle, bei der vierten an der äußeren Seite der rechten Kniekehle, bei der fünften rechts am Mons veneris, bei der sechsten in der linken Achselhöhle, bei der siebenten in der linken, bei der achten in der rechten Kniekehle, bei der neunten in der linken Regio iliaca und bei der zehnten rechts am Scrotum. Die oberflächlichen Lymph-

1) Vergl. über das Spinnengift: Lewin, L., Lehrbuch der Toxikologie. 2. Aufl. — Husemann, Th., Behandlung der Vergiftungen mit Tier- und Fäulnisgiften. (Penzoldt, F., Stintzing, R., Handbuch der Therapie innerer Krankheiten.) — Kobert, R., Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl. — v. Jaksch, R. Die Vergiftungen. — Kunkel, A. J., I. c.

2) Vergl. über die Immunität und Immunisierung: Kionka, H., Grundriß der Toxikologie. — Lewin, Husemann, Kobert, Kunkel, Ebenda.

drüsen sind bei jedem Falle angeschwollen. Da die Krankheit rasch verläuft, bieten die Leichen in der Regel keine auffällige Abmagerung dar. Die Totenstarre tritt schnell und ausgesprochen ein. Die Leichenflecken bilden sich zahlreich auf dem Rücken und an den abhängigen Teilen des Körpers. Neben der Cyanose des Gesichts bei jeder Leiche ist bei der zweiten und dritten Leiche Blutung aus der Nasenschleimhaut zu beobachten.

Am Gehirn zeigte sich venöse Hyperämie der Pia mater, sonst ohne bemerkenswerte Veränderungen in der Hirnsubstanz wie an der Hülle.

Die Lunge ist voluminös und der ganze Teil oder der größte derselben hochgradig hyperämisch und sieht dunkelrot aus. Im 2., 8., 9. und 10. Falle sind hie und da Ecchymosen, im 2. und 8. Falle partielle vesikuläre Emphyseme als buckelige Vorwölbungen auf der Lungenoberfläche, im 3., 6., 7., 8., 9. und 10. Falle umschriebene dünne Verwachsungen der Pleurablätter vorhanden. Aus der Schnittfläche quillt eine reichliche, blutige und schaumige Flüssigkeit hervor. Einige Stellen sind resistent und wenig lufthaltig. — Unter dem Mikroskop sieht man viele Alveolen mit abgestoßenen, gekörnten, teils kernhaltigen, teils kernlosen Epithelien, auch roten Blutkörperchen und Rundzellen; auch die Bronchien sind mit halbzerrfallenen, zelligen Massen gefüllt, also das katarrhalisch pneumonische Bild. Die Gefäße sind überall vollgefüllt. Mikroskopische Lungenpräparate der dritten Leiche zeigen viele atelektatische Alveolen, mit blutigem Exsudat verstopft. In diesem Exsudat kann man fast überall noch deutlich einzelne rote Blutkörperchen erkennen. Dabei sind die Alveolarepithelien nicht besonders vermehrt und teilweise frei dem Exsudat beigemengt. Die Kapillaren sind überall dilatiert.

Der Herzbeutel enthält etwa 20—40 g klare gelbliche Flüssigkeit. In den meisten Fällen ist der rechte Ventrikel mit dunkel-flüssigem Blut gefüllt, dem nur geringe Mengen Speckgerinnsel beigemengt sind, der linke fast leer. Der Herzmuskel ist blaß und schlaff.

Die Milz ist angeschwollen. Ihre Kapsel ist im 1., 2., 5., 7. und 9. Falle mit der Nachbarschaft verwachsen. Die Konsistenz der Milz ist weich; Schnittfläche dunkelrot, läßt sich breitartig anfühlen. — Follikularapparate sind auch teilweise hyperplasiert, aber es sind Pulpae, welche hauptsächlich die Anschwellung hervorgebracht haben. Man sieht an der Pulpa stark gekörnte, große Zellen oder etwas kleinere mit ebenso großem Kern von rundlicher, ovoider oder hufeisenförmiger Gestalt, wie auch viel kleinere, gelapptkernige und polynukleäre Zellen. Eine spärliche Anzahl von Zellen zeigt mitotische Kernteilungsfiguren. Manche Zellen haben undeutlich sichelförmig geformte Kerne oder solche mit dem Bilde der sogenannten Karyorhexis. Auch findet man Zellen mit Kernsprossung, freie Chromatinkörner, endlich eine Vermehrung der roten Blutkörperchen und der blutkörperchenhaltigen Zellen.

Die Niere ist vergrößert, die Kapsel prall gespannt, leicht abziehbar, auf dem Durchschnitt mehr oder weniger getrübt. — Epithelien hauptsächlich in gewundenen Kanälchen, aber zuweilen auch in geraden Harnkanälchen, sind mehr oder minder angeschwollen, fein granuliert, überall diffus rot gefärbt und die Zellkerne dabei nicht tingiert. An vielen Stellen sind die Kapillaren stark dilatiert. Man findet reichlich Chromatintrümmer. Das interstitielle Gewebe verhält sich fast wie gewöhnlich. Zu erwähnen ist, daß viele Lumina der gewundenen und geraden

Harnkanälchen bei den meisten Fällen kugelige, gelbliche, radiär gestreifte Kristalle enthalten. Ich hatte vermutet, daß es sich wohl um Tyrosin oder Leucin handle (vergl. Harnuntersuchung unter der Symptomatologie). Aber sie sind unlöslich in heißem Wasser, in siedendem Alkohol und in Kalilauge. Sie sind auch unlöslich in Aether, Chloroform und Ammoniak. Mittels der Gmelinschen Probe mit gelb gefärbter konzentrierter Salpetersäure ist das Hämatoidin¹⁾ nicht nachweisbar. Die Löslichkeit der Kristalle in Salzsäure und die Unlöslichkeit in Essigsäure machen es wahrscheinlich, daß sie aus oxalsaurem Kalk bestehen. Auch findet man zuweilen im Lumen der Harnkanälchen intensiv rot gefärbte Cylinder von geschrumpftem Aussehen.

Die Leber kommt wenig vergrößert vor. — Das Parenchym ist im ganzen normal, d. h. die Zellsäulen der Acini mit den dazwischenliegenden Kapillaren zeigen überall deutlich gefärbte Kerne, nur die Leberzellen sind namentlich um die Zentralvenen mit braunen oder gelblichen Pigmentkörnchen beladen, ferner sind in den Kapillaren Chromatintropfen vorhanden.

Der Magen zeigt keine nennenswerte Veränderung, im Darme werden bisweilen vereinzelte Ecchymosen beobachtet.

Die meisten oberflächlichen Drüsen, wie Inguinal-, Axillar-, Cervical-, Cubitaldrüsen sind mehr oder weniger angeschwollen. Auf dem Durchschnitte erscheinen sie feucht, gerötet oder grauweiß oder weiß, zuweilen enthalten sie auch hämorrhagische Herde. — Wegen der großen Wichtigkeit der Alterationen in den peripherischen Lymphdrüsen erlaube ich mir, im folgenden eine genauere mikroskopische Beschreibung²⁾ über den primären und sekundären Bubo bei der Kedani-Krankheit extra darzulegen.

(Forts. folgt.)

Nachdruck verboten.

Die Bakterien der Harnröhre unter normalen Verhältnissen und bei Gonorrhöe.

[Hygienisches Laboratorium der Stadt Neapel.]

Von Dr. **Rodolfo Stanziale**,

Privatdozenten für Pathologie, Dermatologie und Syphilidologie an der kgl. Universität zu Neapel.

Uebersetzt von Dr. Kurt Tautz, Berlin.

Mit 3 Figuren.

(Fortsetzung.)

Nach vorangehender Waschung der Eichel und der Ränder der Harnröhrenöffnung mit Seife und lauwarmen Wasser, dann mit sterilem Wasser und zuletzt mit Alkohol führte ich den beschriebenen, direkt in der Flamme sterilisierten Apparat in die Urethra ein; das Material entnahm ich dann bei jedem Individuum in verschiedener Tiefe, und zwar immer, solange die Patienten ruhig blieben, in einer Entfernung von 5—10—15 cm von der äußeren Harnröhrenöffnung. Die Beobachtungen wurden angestellt, nachdem das Individuum eine verschiedene Zeit lang,

1) Vergl. v. Jaksch, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. 4. Aufl. p. 330.

2) Zur Vermeidung unnötiger Wiederholung gebe ich nur die mikroskopische Beschreibung je eines typischen primären und sekundären Bubo wieder.

im Durchschnitt 2—5 Stunden, keinen Harn gelassen hatte. War das gewonnene Sekret reichlich, so machte ich nach den Verimpfungen auf die Nährböden auch gefärbte Präparate; in den meisten Fällen mußte ich jedoch meinen Apparat wieder einführen, um mir das zur Herstellung von Objektträgerpräparaten erforderliche Material zu verschaffen. Diese wurden dann gewöhnlich mit Methylenblau gefärbt. Bei den Impfungen wurden Strichkulturen in Röhrchen mit einfachem Agar mit leicht alkalischer Reaktion angelegt; in einigen Fällen benutzte ich auch Fleischbrühe, die in der gewöhnlichen Weise hergestellt war. Ich versäumte auch nicht, besondere Nährböden anzuwenden, um eventuell Keime nachweisen zu können, die sich nicht leicht auf gewöhnlichen Nährmedien entwickeln; hauptsächlich gebrauchte ich zu diesem Zwecke Agar mit Kaninchenblut, der sich sehr gut eignet. Ich verzichtete bei den einzelnen Untersuchungen auf die Isolierung von Keimen, weil die Anzahl von Mikroorganismen, die in der Urethra gefunden wurden und sich auf den Nährböden entwickelten, immer so klein war, daß man leicht die verschiedenen Kolonien isolieren konnte. Die verschiedenen Species diagnostizierte ich mittels Ueberimpfungen auf andere Nährböden, durch gefärbte Präparate und im hängenden Tropfen, ebenso wie durch Injektionen in Tiere, d. h. also im allgemeinen mit allen hierzu zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden.

Es sollen jetzt in Kürze die Ergebnisse der verschiedenen Beobachtungen folgen:

Beobachtung I: L. M., 23 Jahre alt; leidet an Area celsi.

Drei Stunden nach dem Harnlassen wird Material aus dem Urethralkanal in 5—10—15 cm Tiefe gesammelt.

Mit dem bei jeder Operation gewonnenen Material werden gefärbte Präparate hergestellt, auf denen man nur wenige Kokken erkennt, von denen einige zu zweien angeordnet und ihrer Form nach dem Gonococcus ähnlich sind.

In den Agarröhren, die mit dem aus den verschiedenen Tiefen stammenden Material geimpft und mehrere Tage lang bei 37° gehalten worden sind, haben sich nur sehr wenige Kolonien entwickelt, aus denen man nur 2 Species mit folgenden Eigenschaften isolieren konnte.

Erste Species. Morphologisch sind es leicht ovale Mikrokokken, die manchmal in kleinen Gruppen, oft aber zu zweien, oder auch zu dreien und vieren zusammenliegen. Sie färben sich gut mit allen Anilinfarben und nach der Gramschen Methode. Die paarweise angeordneten Elemente ähneln ziemlich dem Gonococcus, wenn sie auch ein wenig größer als diese sind.

Auf Agarplatten bilden sie runde, ziemlich große Kolonien, mit fast glatten Rändern, von weiß-grauer Farbe, mit feuchter und glänzender Oberfläche und einer dichteren und erhabenen zentralen Zone.

In Agarstrichkulturen erhält man einen weißlichen und glänzenden, etwas erhabenen Belag.

In Bouillon beobachtet man an den Wänden des Röhrchens Flocken und ebenso auf dem Boden einen flockigen Niederschlag, die Bouillon selbst bleibt vollkommen klar.

In Gelatine bemerkt man einen weißen Strich längs des Stichkanales, aber ohne Verflüssigung.

Auf Kartoffel findet nur eine schwache Entwicklung mit Bildung eines schmutzig-weißen Belages statt.

Milch wird nicht koaguliert.

Die Verimpfung auf die gewöhnlichen Versuchstiere (Kaninchen, Meerschweinchen), und zwar auf verschiedenen Wegen, hat weder eine lokale noch eine allgemeine Veränderung bei denselben hervorgerufen.

Zweite Species. Morphologisch sind es Kokken, die meistens in Haufen zusammen, manchmal aber auch isoliert liegen. Sie färben sich mit den gewöhnlichen Anilinfarben und nach Gram.

In Bouillon entsteht eine beträchtliche Trübung.

Auf Agar bildet sich ein weißlicher Belag.

In Gelatine findet die Entwicklung längs des Impfkanaals statt; es entsteht dabei eine trichterförmige Verflüssigung.

Auf Kartoffel erhält man einen zarten und trockenen Belag.

Verimpfungen auf die gewöhnlichen Versuchstiere verlaufen ergebnislos.

Beobachtung II: L. Z., 17 Jahre alt; leidet an trockener Seborrhoe der Kopfhaut.

6 Stunden nach dem Urinieren entnimmt man Material in 5 und 10 cm Entfernung von der äußeren Harnröhrenöffnung.

Auf den Präparaten, die aus dem in verschiedenen Tiefen gewonnenen Urethralsekret angefertigt sind, sieht man spärlich Kokkenformen.

Bei den Impfungen auf Agar, die mit dem aus 10 cm Tiefe stammenden Material vorgenommen sind, entwickeln sich Kolonien von Kokken, die sich nach Gram färben, Gelatine verflüssigen und die gleichen Eigenschaften wie der bei der vorherigen Beobachtung gefundene *Staphylococcus* zeigen.

In den Röhrchen, die mit dem aus 5 cm Tiefe stammenden Material geimpft sind, haben sich außer einigen Kolonien von Kokken, die den eben erwähnten ähnlich sind, auch Kolonien von Streptokokken entwickelt, die ziemlich lange Ketten bilden.

Die Impfungen auf Kaninchen auf verschiedenen Wegen haben kein positives Resultat ergeben.

Beobachtung III: M. V., 18 Jahre alt; leidet an multiplen Warzen der Kopfhaut. 2 Stunden nach dem Urinieren wird in 5 und 15 cm Entfernung von der Harnröhrenöffnung Material entnommen.

In den mit dem Urethralsekret hergestellten Präparaten lassen sich keine Bakterienformen erkennen.

Bei den Impfungen aus dem mit 5 cm Tiefe stammenden Material entwickeln sich sehr spärlich weiße Kolonien von Staphylokokken, die morphologisch und kulturell den bei der ersten und zweiten Beobachtung gefundenen ähnlich sind.

Die mit dem in 15 cm Tiefe gewonnenen Material geimpften Röhrchen bleiben steril.

Beobachtung IV: J. C., 14 Jahre alt; leidet an Favus.

Hat seit ungefähr 4 Stunden nicht uriniert. Das Material wird in 5 cm Tiefe entnommen.

Auf den aus dem Urethralsekret hergestellten Präparaten sieht man dünne, ziemlich lange Bacillen, die paarweise winkelförmig zusammenliegen und ihrer Form nach dem Diphtheriebacillus ähnlich sind.

Bei der bakteriologischen Untersuchung entwickelt sich nur eine einzige Bakterienart, die folgende Eigenschaften hat.

In den gefärbten Präparaten sieht man lange Bacillen, von denen manche granuliert, andere keulenförmig sind, paarweise oder in Haufen oder winkelförmig zusammenliegen. Im hängenden Tropfen sind sie

unbeweglich. Sie färben sich nach Gram. Die Färbung der Polgranula gelingt.

Auf Agar entwickeln sich isolierte, punktförmige, weißliche Kolonien.

In Bouillon bilden sich Flocken längs der Wände und ein flockiger Niederschlag auf dem Boden des Röhrchens; das Nährmedium selbst trübt sich. Seine Reaktion wird nach 5—6 Tagen sauer.

In Gelatinestichkulturen beobachtet man längs des Stichkanals kleine punktförmige Kolonien von weißlicher Farbe. Auf Platten entstehen auch weißliche punktförmige Kolonien; Gelatine wird nicht verflüssigt.

Auf einfachem geronnenen Serum entwickeln sich runde stecknadelkopfgroße, weißlich-graue Kolonien, die im Zentrum mehr opak als an der Peripherie sind.

Die Verimpfungen auf Tiere haben niemals ein positives Resultat ergeben.

Beobachtung V: R. C., 19 Jahre alt, leidet an Jodakne.

Hat seit 5 Stunden nicht uriniert. Das Material wird in einer Entfernung von 5 und 10 cm von der Harnröhrenöffnung gewonnen.

Die gefärbten aus diesem Material hergestellten Präparate zeigen nur wenige Bacillenformen, und zwar sind diese ihren morphologischen Charakteren und ihrer Anordnung nach dem Diphtheriebacillus ähnlich.

Der bakteriologische Befund ist bei dem aus 5 cm Entfernung stammenden Material derselbe wie bei dem aus 10 cm gewonnenen. Nach 48-stündigem Aufenthalt bei 37° entwickeln sich bei den Impfversuchen wenige isolierte Kolonien; sie gehören nur zwei Bakterien-species an, die man ihren morphologischen und kulturellen Eigenschaften nach mit diphtherieähnlichen Bacillen und gewöhnlichen Staphylokokken identifizieren könnte.

Beobachtung VI: A. M., 21 Jahre alt; leidet an Spätsyphilis mit multiplen Periostitiden.

Letzte Harnentleerung vor 3 Stunden. Das Urethralesekret wird in 5—10—15 cm Entfernung gewonnen.

Auf allen mikroskopischen Präparaten aus dem in den verschiedenen Tiefen gewonnenen Material sieht man wenige Kokkenformen.

Die Impfungen mit dem aus 15 cm Tiefe stammenden Material bleiben steril, die dagegen mit dem aus 5 und 10 cm gewonnenen Sekret lassen Kolonien von Kokken erkennen, die zu zweien zusammenliegen und ihrer Form nach dem *Gonococcus* ähnlich sind; ihre anderen Eigenschaften haben wir schon früher beschrieben (Beob. I).

Beobachtung VII: G. C., 23 Jahre alt; leidet an Herpes circinnatus am Halse.

Hat seit zwei Stunden nicht uriniert. Das Sekret wird in 10 cm Tiefe gewonnen. Auf den mikroskopischen Präparaten sieht man kurze und dicke Bacillen.

Bei den Impfungen auf Agarröhrchen entwickeln sich nach 48-stündigem Aufenthalte bei 37° rundliche, weißliche Kolonien von verschiedener Form und Größe. Bei ihrer Untersuchung sieht man, daß es sich um zwei verschiedene Bakterien-species handelt; die eine wird von Kokken gebildet, die, wie die schon beschriebenen (Beob. I und VI) zu zweien zusammenliegen und dem *Gonococcus* ähnlich sind, die andere von kurzen und dicken Bacillen, die den in den gefärbten Präparaten des Urethralesekrets beobachteten ähnlich sind. Die hauptsächlichsten Eigenschaften dieser letzten Species sind folgende:

Im hängenden Tropfen ist der Bacillus leicht beweglich; er färbt sich mit den gewöhnlichen Anilinfarben, aber nicht nach Gram.

Bouillon wird getrübt dadurch, daß sich ein zarter Niederschlag am Boden bildet. In Kulturen hat er keinen Geruch.

In Gelatine entwickelt er sich längs des Impfkanales, verflüssigt sie aber nicht.

Auf Kartoffel bildet er einen weißlichen Belag.

Milch wird nicht koaguliert.

Bei Verimpfung auf Tiere zeigt sich diese Bakterienspecies als gänzlich unschädlich.

Beobachtung VIII: A. R., 25 Jahre alt; leidet an Psoriasis vulgaris.

Letzte Harnentleerung vor 4 Stunden. Das Material wird aus 5—10—15 cm Tiefe entnommen.

Die verschiedenen gefärbten mikroskopischen Präparate lassen wenige Formen von Kokken erkennen, die entweder isoliert oder zu zweien, vierten und auch noch in größerer Anzahl vereint liegen.

Die mit dem aus den verschiedenen Tiefen entnommenen Material vorgenommenen Impfungen haben immer denselben bakteriologischen Befund ergeben: einen Coccus, der sich nach Gram färbt, gewöhnlich Haufen bildet und den schon beschriebenen Staphylokokken ähnlich ist, ferner einen diphtherieähnlichen Bacillus, wie den oben beschriebenen, und schließlich eine dritte Species, die von einem Diplococcus gebildet wird, dessen wichtigste Eigenschaften folgende sind:

In den gefärbten Präparaten sieht man sehr kleine Diplokokken, die niemals in Haufen zusammenliegen und nur ausnahmsweise Ketten von 3 und 4 Gliedern bilden; sie färben sich nach Gram und zeigen im hängenden Tropfen eine leichte oscillatorische Bewegung.

In Bouillon bemerkt man Flocken an den Wänden und einen flockigen Niederschlag auf dem Boden des Röhrchens, dagegen keine Trübung des Nährmediums selbst.

Auf Agarplatten entwickeln sich kleine weißliche punktförmige Kolonien; beim Ausstrich erhält man einen ganz dünnen Belag, der aus sehr kleinen Kolonien besteht.

Auf Gelatine findet nur eine schwache Entwicklung statt, und längs des Impfkanales beobachtet man nur ganz kleine runde Kolonien. Die Gelatine selbst wird nicht verflüssigt.

Auf Kartoffel und Milch entwickelt sich nichts.

Bei den Versuchstieren ergibt die Impfung ein negatives Resultat.

Beobachtung IX: A. G., 33 Jahre alt; leidet an linksseitiger idiopathischer Drüsenentzündung.

Hat seit 3 Stunden nicht Harn gelassen. Das Material kann nur aus einer Tiefe von 5 cm entnommen werden, weil der Patient sich zu weiteren Untersuchungen nicht hergeben will.

Mikroskopische Präparate werden nicht gemacht.

Die Impfungen auf Agarröhrchen lassen einen diphtherieähnlichen Bacillus erkennen.

Beobachtung X: R. G., 16 Jahre alt; leidet an einer Entzündung der Submaxillardrüsen.

Letzte Harnentleerung vor 4 Stunden. Das Material kann auch nur aus einer Tiefe von 5 cm gewonnen werden, da der Patient sich ebenfalls gegen weitere Untersuchungen sträubt.

Mikroskopische Präparate werden nicht gemacht.

Auch hier wird ein diphtherieähnlicher Bacillus isoliert.

Beobachtung XI: G. T., 24 Jahre alt; leidet an Pityriasis versicolor.

Hat seit 2 Stunden nicht uriniert. Das Sekret wird in 5—10—15 cm Entfernung von der Harnröhrenöffnung entnommen.

Nur in den mikroskopischen Präparaten, die mit dem aus 5 cm Tiefe gewonnenen Material angefertigt sind, sieht man spärliche Bacillen und einige Kokkenformen.

Der bakteriologische Befund ist für das aus 5 und 10 cm Tiefe stammende Material derselbe, und zwar besteht er in einem Staphylococcus und einem diphtherieähnlichen Bacillus.

Bei den Impfungen mit dem Sekret aus 15 cm Tiefe entwickelt sich nichts.

Beobachtung XII: G. C., 37 Jahre alt; leidet an Spätsyphilis mit Syphiloderma des Gesichtes.

Letzte Harnentleerung vor 3 Stunden. Das Sekret wird in 5 und 10 cm Tiefe entnommen.

Nur in den gefärbten Präparaten, die aus dem aus 5 cm Tiefe stammenden Material angefertigt sind, sieht man spärliche Kokkenformen.

Bei den Impfungen mit diesem Material entwickelt sich eine Bakterien-species, die ihren morphologischen, kulturellen und tinktoriellen Eigenschaften nach dem Streptococcus entspricht; tatsächlich beobachtet man nur kurze Formen, die trotz aller Ueberimpfungen auf die verschiedenen Nährmedien diese Form bewahren.

Der isolierte Streptococcus trübt die Bouillon nicht.

Intravenöse und intraperitoneale Injektionen haben bei Kaninchen keine pathogene Wirkung.

Impfungen mit dem aus 10 cm Tiefe gesammelten Material bleiben steril.

Beobachtung XIII: 28 Jahre alt; leidet an Scabies.

Hat seit 2 Stunden nicht uriniert. Das Sekret wird aus 5 und 10 cm Tiefe gewonnen.

Die gefärbten Präparate lassen keine Bakterienformen erkennen.

Bei den Impfungen, die mehrere Tage lang bei 37° gehalten werden, erzielt man kein Resultat, mit Ausnahme einer einzigen, die mit dem aus 5 cm Tiefe stammenden Material vorgenommen ist. In dem einzigen Röhrchen, in dem eine Entwicklung stattgefunden hat, sieht man eine runde, ziemlich große, weißliche Kolonie, welche aus vollkommen runden Kokken besteht, die sich nach Gram färben, hauptsächlich in Haufen zusammenliegen und Gelatine verflüssigen. Für Tiere sind sie nicht pathogen.

Beobachtung XIV: T. C., 14 Jahre alt; leidet an Lupus vulgaris des Gesichtes.

Letzte Harnentleerung vor 1 Stunde. Material wird aus 5 cm Tiefe entnommen.

Ein mikroskopischs Präparat des Sekretes wird nicht angefertigt.

Die bakteriologische Untersuchung ergibt spärliche Kolonien eines diphtherieähnlichen Bacillus.

(Forts. folgt.)

Nachdruck verboten.

Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires).

4^e Mémoire.

La Syphilis.

Par le Dr. F. J. Bosc, Professeur à l'Université de Montpellier.

Avec 17 figures.

(Fortsetzung.)

B. Phases évolutives du chancre. Après avoir étudié la structure du chancre à sa période d'état il nous reste à étudier cette structure à la période de début et aux phases de résolution et de cicatrisation.

1^o Phase de début. D'après v. During (6) dès la période jeune du chancre, on trouve déjà juxtaposées les altérations vasculo-conjonctives et celles de l'épithélium. Nous n'avons pas pu nous procurer de chancre n'ayant que quelques jours, mais tous ceux que nous avons examinés à partir du 12^o jour, présentaient en même temps que des lésions conjonctivo-vasculaires, une prolifération épithéliale très accusée de type néoplasique et intimement liée à la néoformation conjonctive. Les lésions si voisines de celles du cancer, telles que nous les avons montrées dans le chancre adulte, sont en faveur d'un début simultané des lésions conjonctives et épithéliales. Pénétrant par une fine éraillure de la peau ou d'une muqueuse, le virus syphilitique contamine à la fois l'épithélium et les espaces lymphatiques superficiels, de sorte que, au même titre que les virus claveleux, variolique ou vaccinal, et étant donné son aptitude à faire proliférer les tissus épithéliaux, il ne doit pas localiser son action dans le derme. Salmon (Compt. rend. soc. de biol. 1904. 11 juin) en a donné une preuve directe en montrant que l'inoculation du virus syphilitique à la cornée du chimpanzé entraîne le développement d'un petit syphilome constitué par une prolifération épithéliale identique à celle de la pustule vaccinale ou claveleuse de la cornée. Depuis lors, Salmon a cru devoir revenir sur sa première opinion. L'étude du chancre du chimpanzé prélevé à son début apparent sous forme de tache érythémateuse lui a fait émettre l'avis (20) que le syphilome initial se développe uniquement aux dépens du derme, les lésions de l'épithélium n'ayant rien de spécifique: „La réaction de l'épiderme, dit cet auteur, apparaît toute différente: on voit se faire une émigration de poly- ou mononucléaires s'infiltrant entre les cellules épidermiques; on trouve en outre des abcès microscopiques contenant des globules blancs. Ces abcès siègent dans l'épiderme et si le décollement est plus étendu on observe la production d'une bulle d'herpès. De cette polynucléose nous concluons à la nature non spécifique de la lésion de l'épiderme L'ulcération du chancre n'est pas une lésion syphilitique proprement dite La syphilis maladie du derme, du tissu cellulaire et des vaisseaux n'est pas une maladie de l'épiderme. La vérole ne peut pas être rapprochée de la petite vérole, de la vaccine, de la clavelée, comme l'ont fait certains auteurs, Bosc en particulier; la cellule épithéliale demeure inerte, passive, dans le processus syphilitique La syphilis n'est pas une épithéliose.“

Je n'ai pas examiné de chancre de chimpanzé mais ce que je sais, avec certitude, c'est que dans le chancre syphilitique de l'homme, une prolifération épithéliale néoplasique est intimement unie à la prolifération conjonctive et cela, sans aucune intervention de leucocytes, sauf au niveau des bords immédiats et secondairement infectés de l'ulcération et c'est aussi que les lésions épithéliales présentent les caractères généraux et l'évolution des cellules conjonctives jusqu'au stade d'ulcération inclusivement. Lésions épithéliales et conjonctives doivent donc dépendre d'une action identique de virus syphilitique, et il devient vraisemblable que la polynucléose de l'épiderme du chancre chez le chimpanzé est en rapport avec une infection surajoutée et aussi avec l'atténuation du virus syphilitique. Il est donc utile d'insister sur deux faits: 1) l'inoculation du virus au niveau d'un épithélium (cornée) provoque la formation d'une prolifération d'abord purement épithéliale; 2) la prolifération épithéliale du chancre de l'homme peut être abondante avec des traînées profondes, se faire par reproduction karyokinétique, sans aucune intervention de leucocytes surtout polynucléaires, c'est à dire revêtir le type d'une formation néoplasique identique à celle que j'ai décrite dans la variole, la vaccine, la clavelée et, assimilable par l'ensemble de ses caractères, à celle du cancer.

Mais si je pense que les lésions épithéliales sont très nettes dans la syphilis, je n'ai jamais dit que la syphilis était une épithéliose: j'ai au contraire bien nettement indiqué (45, 38) que ce terme d'épithéliose est impropre et ne doit pas être conservé. J'ai soutenu, exactement, que la syphilis devait être classée parmi les maladies bryocytiques et au voisinage des maladies varioliques, c'est à dire devant être considérée comme une néoformation cellulaire pure de type néoplasique, à la fois épithéliale et conjonctive. Et nous verrons en effet que dans les lésions des parenchymes, au niveau du poumon en particulier, la néoformation épithéliale adénomateuse constitue la partie peut être la plus considérable du syphilome.

On peut toutefois que pour le chancre syphilitique, comme d'ailleurs pour le chancre claveleux, que la prolifération conjonctive arrive à prédominer, en étendue, les lésions épithéliales, le virus après avoir pénétré dans les espaces lymphatiques, se disséminant rapidement par les vaisseaux lymphatiques du derme pour produire les lésions nodulaires étendues.

Cette question de la participation de l'épithélium dans le syphilome étant résolue nous devons rechercher quel est le mode de début de la lésion syphilitique dans le derme, c'est à dire comment se constitue le nodule primitif.

Il semblerait, d'après la description de Salmon (20) que le point de départ de la néoformation soit le vaisseau sanguin comme si le virus arrivait par sa lumière. Mais il est indubitable que le virus s'introduit dans le derme par les espaces lymphatiques, de sorte qu'une vascularite primitive s'expliquerait difficilement pour le chancre. Comme nous l'avons vu, en effet, par l'étude de la zone de progression du chancre à sa période d'état, l'infiltration cellulaire suit les espaces lymphatiques, puis les vaisseaux lymphatiques et forme des nodules autour de ces derniers, la progression du virus par les vaisseaux lymphatiques permettant de comprendre l'infection rapide des ganglions régionaux. Mais comme autour des vaisseaux sanguins du derme existent les espaces lymphatiques les plus volumineux (espaces périvasculaires) dans lesquels le virus viendra rapidement, à travers les espaces interstitiels, en raison de conditions de développement plus favorables qu'il y trouve le développement des formations nodulaires sera surtout périvasculaire sanguin, pouvant laisser penser, à tort, à l'effort du virus par la voie sanguine. Le virus syphilitique débute et se propage donc par la voie des espaces lymphatiques, en particulier par les espaces périvasculaires et par les vaisseaux lymphatiques, formant des proliférations nodulaires surtout périvasculaires qui finissent par se réunir.

Il est possible d'étudier le mode de formation de la lésion syphilitique au niveau des espaces lymphatiques sans qu'il soit nécessaire d'avoir un chancre à son extrême début; il suffit d'étudier les lésions qui se produisent dans un espace périvasculaire sanguin du derme tout à fait à la périphérie du chancre. Autour d'un petit vaisseau sanguin (*rai* fig. 5) l'espace lymphatique s'est fortement dilaté (*peri* fig. 5) et est bientôt presque complètement rempli de cellules proliférées et hypertrophiées développées aux dépens des cellules conjonctives fixes de cet espace: ces cellules fixes normalement à peine visibles font une saillie de plus en plus forte (*cd* fig. 5), se transforment en cellules allongées à gros noyau qui se détachent de la trame conjonctive (*cd* fig. 5) pour saillir dans l'espace élargi avec des formes irrégulières et des pointes multiples (*cel* fig. 5) et une hypertrophie considérable (*xc* fig. 5). Ces cellules se développent non seulement contre la trame dermique mais aussi contre la paroi même du vaisseau (fig. 5) qui se trouve complètement isolé et elles forment la première assise d'une prolifération cellulaire (*chy*, *cel* fig. 5) qui constituera une zone de plus en plus prononcée de périvasculite. L'examen des espaces interstitiels voisins montre les mêmes proliférations des cellules fixes du tissu conjonctif: une de ces cellules s'hypertrophie (*st* fig. 5) dilate un petit espace conjonctif, puis plusieurs de ces petits espaces se réunissent par dissociation des tractus intermédiaires (*s* fig. 5). Il se produit ainsi des alvéoles très nets remplis de cellules (*alb* fig. 5), les unes encore allongées sur la paroi, d'autres volumineuses avec 2 noyaux (*epi* fig. 6), certaines de grande taille avec 4 à 6 noyaux, d'aspect épithélioïde (*cye* fig. 5). Ces cellules se multiplient par division directe et par mitose, de sorte que les travées conjonctives sont de plus en plus dissociées et qu'il se produit une nappe formée de cellules à prolongements multiples, de plasmazellen, de cellules ovalaires ou allongées dont nous rechercherons plus tard l'origine.

2^e Période de résolution. La néoplasie après avoir atteint son maximum de développement se ramollit et subit, comme toutes les néoformations syphilitiques, une résolution spontanée totale mais limitée à son étendue. Le ramollissement débute vers le 21^e jour du chancre, puis la résolution se fait progressivement, avec élimination à l'extérieur des produits de dégénérescence (ulcération), ou avec résorption simple du tissu ramolli. La rapidité de la résolution dépend des lésions des cellules du néoplasme: dans le cas de virus actif les cellules proliférées évoluent rapidement vers l'hypertrophie claire et demeurent succulentes, tandis que dans le cas de

virus atténué ou peu abondant les cellules proliférées subissant une atteinte d'autant plus faible qu'elles sont moins soumises à l'action du virus, feront en partie retour vers le type conjonctif adulte et constitueront des fibroblastes, et cela dès le début du chancre. Aussi lorsque la période de résolution arrive, tandis que les cellules, en hypertrophie claire, succulentes, oedématisées subissent une dégénérescence granulo-aqueuse rapide, les cellules fibroblastiques résisteront d'autant plus qu'elles seront arrivées à une structure fibreuse plus avancée. L'on comprend dès lors que les chancres succulents subissent une résolution rapide totale, tandis que les chancres ligneux présenteront une période de résolution extrêmement prolongée et partielle, les portions les plus fibreuses entrant dans la constitution d'une cicatrice nodulaire.

L'étude de ce processus de résolution au niveau d'un chancre succulent permet de voir qu'il progresse du centre vers la périphérie, de la surface vers la profondeur et comporte trois phénomènes essentiels l'oedème, la dégénérescence cellulaire et une polynucléose tardive. L'oedème se manifeste par la distension des espaces intercellulaires et alvéolaires par un liquide dans lequel nagent les cellules hypertrophiées dont les prolongements oedématisés s'étalent, deviennent flous et finissent par disparaître, de même que les fines mailles du réticulum. La dégénérescence cellulaire est une dégénérescence granulo-aqueuse: une cellule à prolongements, par exemple, s'hypertrophie, aboutit à une hypertrophie claire considérable et bientôt présente un processus de plasmolyse et de nucléolyse progressif; le hyaloplasma réfringent et gonflé se dissout, laissant apparaître les mailles fines du spongioplasma et celles-ci se désagrègent par endroits pour aboutir à une vacuolisation progressive. La cellule imbibée par le liquide d'oedème, perd ses prolongements, devient globuleuse et utriculaire par condensation légère de sa membrane; dans le noyau vésiculeux, la chromatine dissoute forme des boules irrégulières; enfin se produit une désintégration totale dont les débris granuleux de même que des fragments hyperchromatiques du noyau s'éliminent par l'ulcération. Les plasmazellen subissent un processus très exactement semblable: arrivées au maximum de leur hypertrophie, leur hyaloplasma coloré et réfringent se dissout; au début de cette fonte, le hyoplasma qui distendait les mailles du spongioplasma en s'y moulant, se sépare légèrement de ces mailles sous forme de petits blocs qui se réduisent de plus en plus, laissant apparente la trame alvéolaire spongioplasmique. Le noyau augmente de volume, devient plus central et ses rayons de chromatine se condensent en boules de plus en plus aplaties contre la paroi et qui se dispersent ensuite sans ordre, en petits blocs hyperchromatiques dans une membrane à peine visible. Par vacuolisation du protoplasma en rapport avec la désintégration granuleuse du spongioplasme, la plasmazelle devient arrondie, utriculaire et se désagrége; le noyau, plus résistant, simule un leucocyte polynucléaire, avec ses 2 à 3 boules de chromatine homogène et sa membrane presque incolore et l'accumulation de ces formations à la surface de l'ulcération et dans la fausse membrane fibrineuse qui souvent la recouvre, laisse croire à une polynucléose plus forte qu'elle n'est en réalité.

Les vaisseaux sanguins des bords de l'ulcération ont leur lumière oblitérée par un thrombus formé de fibrine, de polynucléaires, de globules rouges et de cellules endothéliales hypertrophiées; en raison de leur manchon de périvasculare, ils résistent plus longtemps.

La résorption des cellules épithéliales se fait suivant un processus identique de plasmolyse et de dégénérescence granulo-aqueuse plus ou moins mélangée de transformation kérato-colloïde et que nous avons longuement étudiée dans nos mémoires sur la vaccine, la variole et la clavelée.

Les polynucléaires existent dans le voisinage de l'ulcération, dans la lumière des vaisseaux, et dans le liquide d'oedème intercellulaire.

3^o Période de réparation et de cicatrisation. Le chancre syphilitique, comme la pustule d'inoculation vaccinale ou claveléuse, présente un stade de résorption spontanée et d'autant plus rapide et totale que l'ensemble des cellules de la néoformation aura subi une atteinte plus intense et plus générale du virus. Dans le cas où, au contraire, l'action du virus a été faible, une partie des cellules a fait retour au type fibreux pendant la période d'accroissement elle-même, de sorte que leur regression sera très lente ou même ne se produira pas la transformation fibroblastique très accusée ayant constitué une sorte de processus de cicatrisation avant l'heure. La désaggrégation des cellules néoformées s'explique par ce fait qu'il s'agit de cellules malades plus ou moins profondément lésées par le virus; aussi lorsque le virus s'atténue très fortement et meurt dans la lésion, il n'excitera plus les cellules périphériques normales dont la prolifération s'arrêtera, tandis que les cellules malades continueront leur dégénérescence pour se désagréger et se résorber. Comme, d'autre part, le virus avant sa mort avait subi vraisemblablement une atténuation progressive les cellules nouvellement proliférées de la périphérie, de type embryonnaire et très peu atteintes, se comporteront

comme des cellules conjonctives normales et feront retour au type adulte et les vaisseaux périphériques ensermés dans cette formation scléreuse et surtout dans leur prolifération fibroblastique endopérivasculaire s'oblitéront par sclérose définitive.

Si l'on a affaire à un chancre succulent à grandes cellules il y aura désagrégation de la totalité de la néoformation et la réparation du vide laissé ne se fera pas par bourgeons charnus mais par transformation sur place, en tissu fibreux, des cellules embryonnaires périphériques peu atteintes, de sorte que, comme dans la vaccine, la variole et la clavelée, le tissu cicatriciel se modèle sur les bords anfractueux de l'ulcération pour former des cicatrices gaufrées, rayonnées, rouges puis blanches et indélébiles. Dans le cas de chancre ligneux, comme déjà une grande partie des cellules de la néoformation sont transformées en nodules résistants de fibroblastes et que beaucoup de ceux-ci auront subi une transformation fibreuse assez avancée pour résister, on aura une cicatrice nodulaire volumineuse, à rétraction lente.

Lorsqu'il n'y a pas ulcération, mais résorption simple sans élimination au dehors des cellules malades, les phénomènes de réparation sont identiques: les cellules lésées se désagrègent et se résorbent dans le liquide d'œdème tandis que les cellules périphériques embryonnaires se transforment en tissu fibreux avec rétraction cicatricielle. La cicatrice est difficile à apercevoir et il faut exercer une petite traction sur la muqueuse pour constater une ligne blanche plus ou moins accentuée.

Les cellules étoilées à prolongements multiples les plus jeunes, les cellules ovales et fusiformes de même que les petites cellules rondes de la périphérie servent à la réparation par leur transformation en fibroblastes, et cette transformation est surtout accusée autour des capillaires. Mais les plasmazellen jeunes elles-mêmes peuvent faire retour au type fibreux: elles s'allongent, leurs angles aigus s'étirent en courts prolongements qui s'anastomosent à ceux des cellules étoilées et à la trame; leur protoplasma perd son aspect hyalin et devient fibreux par épaissement du spongioplasma tandis que le noyau perd la disposition rayonnée de la chromatine. Cette cellule à prolongements s'allonge et devient un fibroblaste.

En résumé, le chancre syphilitique est une néoformation cellulaire pure, de type néoplasique, à la fois épithéliale et conjonctivo-vasculaire, sans intervention de leucocytes, qui se substitue au derme, progresse par la voie lymphatique et aboutit après une période de ramollissement à une régression spontanée par plasmolyse et nucléolyse et à une réparation avec cicatrice indélébile par transformation fibreuse des cellules trop peu atteintes pour dégénérer.

2^o Éléments éruptifs généralisés.

Les éléments de l'éruption généralisée sont dus à la fixation à la peau ou dans les organes du virus en circulation dans le sang et ils se présentent ordinairement sous une forme nodulaire à laquelle on a donné le nom générique de pustule. L'étude symptomatique nous a déjà montré qu'il n'était pas légitime de distinguer parmi eux des accidents secondaires et des accidents tertiaires; l'étude histologique va nous faire voir que tous présentent une même structure générale et que la gomme ne diffère des autres syphilomes que par une modalité lésionnelle en rapport avec une action en masse du virus sur un point de la néoformation.

1^o Eruption cutanée. Nous prendrons comme type l'éruption papuleuse post-chancreuse et en particulier une grosse papule plate au niveau de laquelle les lésions sont les plus prononcées.

Au stade de maculo-papule, à son début, la lésion siège surtout dans le derme sous forme de foyers en prolifération nodulaires développées au niveau de vaisseaux sanguins à endopérivasculaire forte, formés de cellules embryonnaires et renfermant parfois une cellule géante. Ces nodules disséminés depuis la surface épithéliale jusque dans le tissu cellulaire sous-cutané, augmentent de volume et certains finissent par se confondre. L'épithélium malpighien, contrairement à ce qui a lieu pour le chancre, ne participe pas d'abord au processus prolifératif, mais bientôt, lorsque les formations périvasculaires

arrivent à son voisinage, il prolifère et s'hypertrophie. Aussi lorsque la papule a atteint son maximum de volume, et en particulier dans les condylomes plats, l'épithélium proliféré et renfermant des globes épidermiques, donne naissance à des prolongements en doigt de gant, en colonne qui s'enfoncent profondément dans la prolifération conjonctivo-vasculaire unie en forme de nappe. L'épithélium des glandes cutanées participe du même processus.

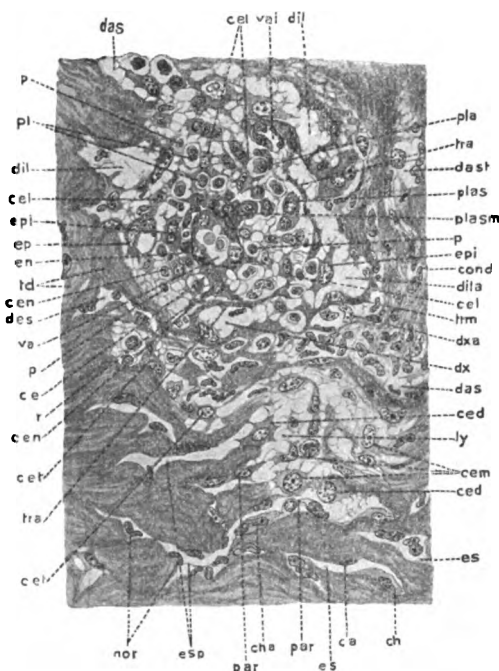


Figure 7. Coupe de papule au début (nodule périvasculaire). *va* capillaire à endothélium hypertrophié (*en*), autour duquel se forme le nodule; *ce*, *cen*, *cel* cellules à prolongements multiples étalées contre le vaisseau et formant la trame du nodule, parfois à noyaux multiples (*epi*); *pl*, *plas* Plasmazellen; *plasm* Plasmazellen hypertrophiées; *dil*, *dila* lacunes entourant le nodule et dans lesquelles se fait la prolifération cellulaire; *tra* restes des faisceaux dermiques progressivement dissociés; *dast* point de prolifération cellulaire dans un espace éloigné du nodule; *ly* formation d'un petit nodule aux dépens des cellules d'un espace lymphatique (progression du virus par les espaces lymphatiques); *nor* espace lymphatique normal dont les cellules fixes prolifèrent (*cha*, *par*, *ced*) et dissocient la trame conjonctive (*ly*).

plus volumineuses à protoplasma homogène, fortement coloré en bleu, à bords amiboïdes parfois pseudopodiques et ont un noyau excentrique à chromatine nettement rayonnée (*plas*, *plasm* fig. 7). On ne constate aucun leucocyte dans toute l'étendue du nodule sauf dans la lumière des vaisseaux.

Le nodule syphilitique de généralisation est donc bien constitué par une prolifération cellulaire pure développée autour et aux dépens d'un vaisseau sanguin (par lequel le virus a été transporté) et qui s'est complètement substituée au derme.

Ce nodule se développe par prolifération des ses cellules dans sa masse et à sa périphérie et aussi aux dépens des cellules des espaces lymphatiques qui l'entourent.

Il est intéressant surtout d'étudier ici la formation et le développement du nodule périvasculaire ou mieux vasculaire que l'on peut saisir dès son début et à l'état de pureté parfaite, en dehors de toute action d'infection secondaire, le virus arrivant par les vaisseaux. La figure 12 est la représentation très exacte d'un nodule périvasculaire à son début. Au centre d'un petit groupement cellulaire existe un capillaire sanguin (*va* fig. 7) dont les cellules endothéliales hypertrophiées, proliférées, avec un gros noyau, font des saillies irrégulières dans la lumière vasculaire (*en* fig. 7) au point de la réduire parfois à une simple fente. Sur la face externe du vaisseau sanguin il se produit un épais manchon de périvasculature formé de grandes cellules conjonctives anastomosées par leurs prolongements (*ce*, *cen*, *cel* fig. 7) qui tendent à s'allonger et à s'incurver autour du capillaire en prenant une structure de plus en plus fibreuse. Les plus périphériques de ces cellules s'anastomosent avec d'autres grandes cellules étoilées, en hypertrophie claire, disséminées dans le petit nodule et qui en constituent comme la charpente (*cel*, *cel*, *cel* fig. 7); certaines prennent, grâce à leur volume et au nombre de leurs noyaux, l'aspect de cellules épithélioïdes (*epi*, *epi* fig. 7). Les espaces laissés entre les grandes cellules sont infiltrés de plasmazellen d'autant plus nombreuses que l'on s'approche du capillaire dont elles infiltrant la paroi. Ces plasmazellen sont encore pour la plupart de petite taille (*p*, *p* fig. 7) ou du volume d'une hématie avec des bords ondulés et un noyau excentrique (*pl*, *pl*, *pl* fig. 7); au voisinage du vaisseau elles sont

C'est ainsi que les cellules périphériques du nodule viennent proliférer dans de volumineuses lacunes qui entourent ce nodule. On voit des plasmazellen du nodule pénétrer et disloquer des restes très amincis de travées conjonctives (*tra*, *tra* fig. 7) pour envahir ces larges lacunes dont je parlais (*dila* fig. 7) et qui correspondent à la fusion par disparition de travées dermiques dissociées (*bim* fig. 12) de plusieurs espaces lymphatiques dilatés, grâce à la prolifération des cellules or les derniers (*dx*, *dx* fig. 7). Ces larges lacunes qui entourent le nodule cellulaire périvasculaire s'étendent à travers le derme sur forme de conduits, de boyaux qui se terminent dans des espaces interstitiels à peine apparente (*des* fig. 7).

L'extension périphérique du nodule est donc préparée par la prolifération des cellules des espaces lymphatiques voisins qui dissocient la trame conjonctive. Cette prolifération propre des espaces lymphatiques est démontrée par la formation sur le trajet d'espaces lymphatiques, de petits foyers secondaires qui se joignent bientôt au nodule périvasculaire, montrant que si le nodule a débuté par le vaisseau sanguin il s'étend par les lymphatiques. C'est aussi qu'on voit en *daat* fig. 12 un espace dilaté au prolifération cellulaire, assez loin du foyer périvasculaire et séparé de lui par de très étroits espaces interstitiels (*cond* fig. 12). Le virus venu par le vaisseau, sort du vaisseau pour pénétrer dans les espaces des lymphatiques et aller au loin former des foyers secondaires. Un de ces foyers secondaires déjà bien formé est dessiné en *ty* fig. 7. On voit que ce sont les cellules propres de l'espace lymphatique (*esp*, *es*, *es* fig. 12) qui deviennent saillantes (*nor*, *ca* fig. 7), s'hypertrophient, présentent un protoplasma de plus en plus apparent avec un noyau volumineux (*cha*, *cha* fig. 7), se détachent de la paroi (*par* fig. 7) et forment de grosses cellules qui dilatent l'espace. Encore adhérentes par un côté au faisceau fibreux (*ced*, *ced* fig. 7) elles présentent des prolongements qui pénètrent et dissocient peu à peu la trame, de sorte qu'elles deviennent libres dans un golfe qu'elles ont creusé; elles constituent de grandes cellules à prolongements multiples (*cem* fig. 7) dans une large lacune. Ces cellules par division simple ou karyokinétique donnent naissance à des cellules du même type mais plus petites qu'en s'agrandissent dissocient encore plus rapidement la trame tandis que des plasmazellen s'infiltrant entre elles. Ainsi se constitue un petit nodule identique au nodule périvasculaire auquel il est bientôt réuni. On ne trouve pas de leucocytes dans cette prolifération.

Evolution. La marche de la néoformation épithéliale et conjonctivo-vasculaire qui constitue la papule syphilitique est exactement celle que nous avons décrite pour le chancre. A la période d'état, en effet, l'épithélium malpighien proliféré forme une nappe épaisse de grandes cellules claires, avec desquamation cornée superficielle, et bourgeonnements profonds formés de grosses cellules au centre et de petites cellules granuleuses sur les bords et au niveau des prolongements plus minces. La prolifération conjonctive en nappe est aussi exactement celle que j'ai décrite pour le chancre; on y remonte parfois contrairement à l'affirmation de Bard, en dehors de cellules volumineuses de type épithélioïde, une cellule géante identique à celles que j'ai décrites dans l'accident initial. Tommaso de Amicis a constaté une à plusieurs cellules géantes renfermant parfois 20 et 30 noyaux, mais seulement dans les grosses papules plates.

Les vaisseaux présentent des lésions d'endopérivascularite très intenses et ils se présentent, même à un faible grossissement, comme des cordons épais dont l'endothélium hypertrophié se multiplie dès le début par de nombreuses karyokinèses. Cette prolifération de l'endothélium et son hypertrophie peuvent aboutir à l'oblitération, aidées par la retraction que produit l'épais manchon de périvascularite.

Dans le cas où il se forme une vésicule, celle-ci est due à la transformation utriculaire des cellules superficielles et centrales du corps muqueux, à leur ouverture les unes dans les autres et à la formation d'une cavité anfractueuse remplie de sérosité dont le toit est formé par la couche cornée superficielle.

Ce stade de vésiculation est court et après rupture du toit on a une ulcération qui demeure superficielle ou qui s'agrandit aux dépens du corps muqueux puis aux dépens de la prolifération conjonctive, à mesure qu'elle entre en résolution.

La période de résolution ne diffère en rien de celle du chancre et il faudrait reprendre ici la description histologique déjà faite. De même que pour le chancre, la résolution sera d'autant plus lente que la formation fibroblastique aura été plus abondante. La totalité de la néoformation s'élimine après une dégénérescence vacuolaire et la cicatrisation se fait par retour des éléments jeunes périphériques à l'état fibreux. Quand la pustule a disparu par résorption simple, sans ulcération, la cicatrice blanche, déprimée, apparaît sous forme d'une vergeture qui est en rapport, comme les vergetures en général, avec la disparition des fibres élastiques du derme en ce point (Darrier).

(Forts. folgt.)

Nachdruck verboten.

Zur Kritik der *Spirochaete pallida* Schaud.

[Aus dem zoologischen Institute der königl. Universität Berlin
(Direktor: Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Fr. E. Schulze).]

Von Dr. Theodor Salling, Berlin.

Mit 2 Tafeln und 2 Textfiguren.

(Schluß.)

2. „*Pallida*“-Befunde in inneren Organen.

Eine ganz neue Errungenschaft mit der Silbermethode war der Nachweis der „Spirochäten“ in inneren Organen, und zwar in solchen Mengen, wie man nicht im entferntesten vermutet hatte.

Den „Spirochäten“-Befunden in atelektatischen Lungen stelle ich meine Fig. 13 zum Vergleich gegenüber, die der kürzlich veröffentlichten Schrift von Ponzio (44) entnommen ist und einen Schnitt durch die Lunge eines neugeborenen Kätzchens repräsentiert. Die schwarzen Nervenendfibrillen bilden kleine, pericelluläre Geflechte und sind stark wellig konturiert. Wenn nun schon bei der peinlichen Sorgfalt, mit welcher Neurologen ihre Präparate zu behandeln pflegen, derartig spiralförmige Schrumpfungun unvermeidlich sind, um wieviel mehr muß die spiralförmige Form zum Ausdruck kommen, wenn man mit der oben charakterisierten Levaditi-Methode zu Werke geht! Daß die Zahl der Neuroendfibrillen in der Lunge eine sehr ansehnliche ist, geht aus den Worten Ponzios hervor, denn er spricht von einer „ricchezza, veramente doviziosa, di file e filetti nervosi, che gremiscono il parenchima polmonale“. Zur Bekräftigung der dargelegten Verhältnisse sind auch besonders geeignet die instruktiven Abbildungen aus den sehr ausgedehnten Untersuchungen von Retzius (46).

Viel häufiger als in der Lunge will man die Spirochäten in Leber, Milz, Niere und Nebenniere aufgefunden haben.

Was zunächst die Leber betrifft, so soll sie besonders bei hereditär-syphilitischen Kindern deshalb so reich an Spirochäten sein, weil sie zuerst vom ganzen Parasitenmaterial durchschwemmt wird und gleichsam wie ein Filter die Spirochäten auffängt. In der Leber des Bären habe ich genau solche Silberspiralen in Mengen entdeckt, die sich aber als Nervenendfibrillen entpuppten. Wie überaus reich ihre Verteilung in der Leber ist, kann aus den Werken von Hanot-Lévi (19), Korolkow (28), Tricomi-Allegria (58) und Wolf (61) ersehen werden.

Ebenso soll auch die Milz der Sitz von „Silberspirochäten“ sein, ist es aber auch — entsprechend der drüsigen Natur des Organs — von reich verästelten Nervenendfibrillen, worüber leicht Schriften von Kölliker (26) und Fusari (18) Aufschluß geben können.

Besonders reichlich wurden angeblich „Spirochäten“ in Niere und Nebenniere gefunden. Das läßt sich damit sehr leicht erklären, weil gerade in diesen Organen die Verteilung der nervösen Elemente außerordentlich fein ist. Aus den Untersuchungen Smirnows (53) erscheinen mir 2 Abbildungen geeignet, dies Verhalten der Neurofibrillen zu illustrieren, die ich deshalb auch in den Fig. 14 und 15 reproduziere. Man sieht, wie nicht nur die Blutkapillaren und Harnkanälchen von einem dichten, zarten Nervengeflecht umwoben werden, sondern wie sich

selbst zwischen und sogar tief in die Zellen der Glomeruli hinein feinste Endfibrillen erstrecken und dort endigen. So werden denn auch die vereinzelt mitgeteilten, intracellulären „*Pallidae*“-Befunde verständlich, bei denen es sich wahrscheinlich um solche intracellulären Nervenendfibrillen handelt. Auch mir gelang es, in der Niere des Bären kurze, pericellulär verlaufende Silberspiralen an der Außenseite der Harnkanälchen darzustellen, die ganz *Pallida*-artigen Charakter tragen.

Von der Nebenniere findet sich in Kollikers (24) Handbuch der Gewebelehre ein Schema des Verlaufs der größeren Nervenzüge. Spezielle Arbeiten von Dogiel (14), Fusari (17), Kolliker (25) erweisen die übergroße Reichhaltigkeit der Nebenniere an Nervenfasern. Meine Fig. 16 stellt einen Schnitt dar durch die Nebenniere eines Meerschweinchens. Zwei sehr spirochätenähnliche Fibrillen verlaufen isoliert und besonders deutlich in der Nähe des rechten Bildrandes, andere sind enger aneinander gelagert, ja quer über die Mitte des Bildes sehen wir einen ganzen Spiralenstrang, der sich bei Benutzung der Mikrometerschraube in einzelne Spiralen auflöst, und den Herxheimerschen Zügen an die Seite zu stellen wäre. Ebenso verweise ich nochmals auf die schöne Spirale auf Fig. 6. Auch in Fig. 17 sind zwei Nervenfibrillen aus der Nebenniere eines 4 Tage lang macerierten Kaninchens veranschaulicht. Ihre große Ähnlichkeit mit „Silberspirochäten“ dürfte recht auffallend sein.

Besonders schöne Spiralen bot mir die Pankreasdrüse eines Meerschweinchens. Die Präparate waren mir in liebenswürdiger Weise von dem bekannten Pankreasforscher, Herrn Dr. Walter Schulze, überlassen worden, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche. Die Fig. 18 bis 21 mögen von diesen Nervenspiralen eine Anschauung geben, die in der Pankreasdrüse in reichster Fülle sichtbar geworden waren. In Fig. 18 erkennt man 2 sich kreuzende Spiralen, besonders die eine ist recht markant geworden. Die Lagerung ist eine solche, daß man unwillkürlich an die von Schaudinn gegebene Zeichnung einer *Pallida* mit 2 polaren Geißeln denken muß. Das Photographum erinnert auch an die Herxheimerschen Kopulationsstadien. Eventuell kämen auch die öfters erwähnten „Längsteilungen“ der „Spirochäten“ in Betracht. Auf Fig. 19 sind ganz kurze Spiralen erkennbar, in Fig. 20 dagegen bemerken wir unter anderem eine recht typische, gebogene „*Pallida*“ mit ca. 12 Windungen. In Fig. 21 sind zwei „Spirochäten“ zur Darstellung gelangt, die aber durch eine sehr zarte Verbindung im Konnex stehen. Krzysztalowicz (30) und Herxheimer (20) berichten von ähnlichen Verschmelzungen; letzterer spricht in diesen Fällen von einer „beginnenden Agglomeration“ der Spirochäten, die mit ihren Geißeln verkleben. Abgesehen von diesen wenigen, photographisch wiedergegebenen Formen habe ich außerdem in Mengen die verschiedensten anderen „Spirochäten“ gefunden und unter ihnen alle in der Spirochätenliteratur als typisch bezeichneten Konfigurationen. Doch dürfte wohl durch die eben beschriebenen Photogramme die Identität der vermeintlichen Spirochäten mit Endfibrillen schon hinlänglich erwiesen sein. Außer in inneren Drüsenorganen hat man auch noch „*Pallidae*“ im Rückenmark entdeckt. Wie spirochätenähnlich sich aber auch hier die Nervenfibrillen formen können, geht aus Zeichnungen Londons (34) hervor, von denen ich eine, die eine motorische Zelle aus dem Rückenmark eines Hündchens darstellt, auf meiner Tafel in Fig. 23 kopiere.

3. „*Pallida*“-Befunde im Gefäßsystem.

Im Gefäßsystem wurden die „*Pallidae*“ am weitaus zahlreichsten innerhalb und in nächster Nähe der Blutgefäßwänden angetroffen. Am besten geht dies aus den Abbildungen Blaschkos (6) hervor. Die außerordentliche Gedrängtheit der Silberspiralen an diesen Stellen erklärt der Autor damit, daß hier, an diesem ersten Ansiedlungspunkte, die Entwicklung der „Spirochäten“ vor sich gehe. Von den Gefäßwänden aus finde dann teils eine Wanderung der Parasiten in das anstoßende Bindegewebe statt, teils aber ein Eindringen in das Gefäßlumen. Plausibel erscheint mir dieser Grund nicht, weit eher läßt sich meines Erachtens das Vorhandensein der vielen Spiralfäserchen damit erklären, daß einerseits die Zellgrenzen des Endothels der Blutkapillaren, wie Fig. 22 (aus Ranvier) zeigt, einen deutlich spiralförmigen Bau aufweisen können, andererseits die Innervierung der Kapillaren (cf. die Fig. 14 u. 15) eine äußerst reichhaltige ist (Dogiel (15) und Kölliker (26)).



Fig. 1. Nervenendfibrillen in der Wandung einer Milzarterie vom Ochs. (Aus Kölliker.) Golgi.

Wie ausgedehnt und fein verzweigt der Nervenendapparat in Gefäßwänden zu sein pflegt, darüber mag auch nebenstehende Textfigur 1 Aufschluß geben, die Köllikers Handbuch (24) entnommen ist. Die Fibrillen erscheinen hier natürlich im Zusammenhang, da dies gerade angestrebt und deshalb ganz lebensfrisches Material verwendet wurde. Hingegen kommt im gleichen, aber mazerierten Gewebe die Kontinuität der Fibrillen erfahrungsgemäß nur höchst fragmentarisch oder gar nicht zum Ausdruck; wir haben dann das Bild von mehr oder weniger kurzen, isoliert erscheinenden Fäserchen, die bei einer weitgehenden Lockerung des Gewebes durch Mazeration natürlich auch der schrumpfenden Wirkung von Lapsilösung und starkem Alkohol weit mehr ausgesetzt sind als Nervenfibrillen in tadellos erhaltenem Gewebe.

Ein anderer Befund in den Gefäßwänden erscheint mir deshalb noch erwähnenswert, weil sich Schaudinn in diesem Falle von der Identität dieser Silberspiralen

mit seiner *Pallida* überzeugt erklärt hat. Ich meine den Reuterschen (48) „Spirochäten“-Befund im Anfangsteil der Aorta. Bruhns will bei Aortitis ebenfalls die *Pallida* gefunden haben.

Neuerdings berichten Buschke und Fischer (11) von einer großen „Spirochäten“-Ansammlung im Herzmuskel eines hereditär-syphilitischen, 3 Wochen alten Kindes. Dieser Befund hat jedoch keinerlei Beweiskraft, denn es lag — wie die Verfasser selbst zugeben — eine Mischinfektion vor. Eine Stelle aus diesem Aufsatz erscheint mir jedoch erwähnenswert, weil sie einen Beleg gibt für eine von mir oben ausgesprochene Annahme. Es heißt da: „Andere Stellen, wo wenig oder gar keine pathologischen Veränderungen bestanden, waren ganz frei von Spirochäten, hier zeigten sich auch die Kapillaren und kleineren Gefäße frei von ihnen“. Das stimmt ja mit meiner Auffassung genau überein; denn die Silberspiralen kommen im luetisch erkrankten Gewebe

deshalb deutlicher als im benachbarten, nicht erkrankten zum Ausdruck, weil durch die Maceration [Buschke und Fischer (10) sprechen ja selbst von einer „Zerstörung“ des Parenchyms, die durchluetische Infektion bedingt wird] eine sehr bedeutende Lockerung der Gewebestandteile hervorgerufen wird, die dem Eindringen der Silberlösung recht förderlich ist.

Es erübrigt nun noch eine Erörterung der im strömenden Blute vorgefundenen „Spirochäten“. Blaschko (6) dürfte mit der Deutung seiner Fig. 5 zu voreilig gewesen sein, denn die dort innerhalb der Blutkapillare gezeichneten Spiralen liegen offenkundig nicht im Lumen, sondern auf der innersten Schicht der im tangentialen Anschnitt mehrfach getroffenen Kapillarwandung. In solchen Fällen aber, wo die Silberspiralen unzweifelhaft im Lumen selbst wahrgenommen wurden, ist folgendes notwendig zu beachten:

Ein Gewebe, das totfaulen Föten entstammt, die man neuerdings fast ausschließlich zur Untersuchung heranzieht, ist so hochgradig gelockert und maceriert, daß es nicht weiter merkwürdig ist, wenn Gewebeelemente — seien es nun Nervenendfibrillen, Endothelien oder irgendwelche Bindegewebsfasern — in Gefäße oder andere Hohlräume (z. B. Bronchien) verschwemmt werden, wo sie sich im frischen, histologisch tadelloso fixierten Gewebe niemals zeigen würden.

Sodann möchte ich betonen, daß beim Mikrotomieren brüchigen und harten Materials vom Messer Gewebspartikel an Stellen verschleppt werden, wo sie gar nicht hingehören. Das ist eine notorische Tatsache und trifft auch für den Fall zu, wenn der Paraffinblock zu weich ist, da sich dann bei Anfertigung dünner Schnitte das Gewebe verwirft und zusammenschiebt. So kann man häufig die Erfahrung machen, daß z. B. Dotterelemente oder Spermatozoen beim Schneiden in Körperhöhlen abgelagert werden, wo sie niemals vorkommen können. Diese Verlagerung von Gewebeelementen tritt natürlich um so eher ein, wenn diese besonders klein und zahlreich sind. Und so verhält es sich auch mit den Nervenendfibrillen. Wenn das Mikrotommesser über die Wandung der Gefäße (beachte Textfig. 1), welche dicht von Endfibrillen („Myriaden von Spirochäten“) durchsetzt sind, hinschleift, so wäre es bei der enormen Zahl der Silberspiralen geradezu ein Wunder, wenn nicht auch ab und zu einige von ihnen in das Lumen der Gefäße hineingerissen würden. Dasselbe gilt natürlich auch für andere Hohlräume (z. B. Bronchien), deren Wandungen reich sind an fibrillären Elementen.

In der Mehrzahl der Fälle wurde übrigens die Lagerung der Spiralen nicht im Blutplasma beobachtet, sondern die „Spirochäten“ schienen sich um die Erythrocyten herumzulegen, welches Bild dann so sinnreich mit der Befriedigung des „Sauerstoffdranges“ erläutert wurde. Schütz (52) will außerdem auch im Innern der roten Blutkörper „Spirochäten“ wahrgenommen haben, ein Fall, der aber nie bestätigt worden ist. Was aber die periphere Lage der Spiralen anbetrifft, so habe ich auf vielen mit Silber behandelten Präparaten von gesundem Blut dieselbe Erscheinung wahrgenommen. Eine gewisse Randzone der Erythrocyten — eventuell ist der von Meves (36) entdeckte fibrilläre Randstreifen mit ihr identisch — scheint die Eigentümlichkeit zu besitzen, unter der Einwirkung der Silberlösung spiralig zu schrumpfen und sich schwarz zu färben. Die in der Peripherie der Erythrocyten gelagerten „Spirochäten“ scheinen also ganz normale, nur durch die besondere Färbung scharf hervortretende Teile der Blutkörper zu sein.

Daß die Zellgrenzen in Lymphgefäßen (s. Fig. 8) häufig auch spiralig geformt sind, habe ich bereits oben erwähnt. Ueber Nervenendigungen in den Lymphgefäßen der Säugetiere hat vor einigen Jahren Kytmanof eine Arbeit mit sehr instruktiven Abbildungen herausgegeben (Anat. Anz. Bd. XIX. 1901).

Für die Identität der „Silberpallidae“ mit Nervenfibrillen spricht noch ein anderer, sehr bedeutsamer Befund. Bevor die Silbermethoden im Gebrauch waren, bildete Herxheimer „Spirochäten“ mit Schleifen- endkörpern oder knopfartig verdicktem Ende ab und erging sich in allerlei Vermutungen über die Bedeutung dieses Gebildes. Neuerdings äußern sich Herxheimer und Opificius (21) hierüber: „Die Enden (nämlich der *Pallida*) konnten, neben normal verlaufenden, zu einer Endschleife umgebogen sein oder ein sogenanntes Endkörperchen zeigen“. Als dann die Silbermethodik aufkam, erschienen diese Endschleifen und Endkörperchen mit größerer Deutlichkeit, da sie sich intensiv schwärzten. Bertarelli und Volpino (3) gaben kürzlich diese Gebilde photographisch wieder. Danach kann kein Zweifel mehr bestehen, daß sie identisch sind mit den Endköpfchen oder Endbläschen der Nervenendfibrillen. London (34) zeichnet eine Abbildung, die ich in Fig. 24 kopiere, derartige Nervenendbläschen, die mit den „Spirochäten“-Knöpfchen größte Uebereinstimmung zeigen. Kolmer (27) bestätigt ebenfalls das Vorhandensein dieser Nervenendbläschen. Wenn es sich bewahrheiten sollte, was einige Autoren meinen, daß nämlich an allen, bisher für frei angesehenen Nervenendigungen solche Endbläschen aufsitzen, so wäre damit das ziemlich häufige Auftreten der „Spirochäten“-Endkörperchen erklärt. Vielleicht sind aber auch Varikositäten — vorausgesetzt, daß sie groß genug sind — im stande, solche Endkörperchen vorzutauschen, wenn die Fibrille kurz hinter der Varikosität abgeschnitten wurde. In diesem Sinne sind auch die vor kurzem (Med. Klinik. 1906. No. 25) publizierten Beobachtungen Versés interessant. Bei Besprechung des Vorkommens der „Spirochäten“ in der Ringmuskulatur des Dünndarmes bezeichnet er „oft varikös aufgetriebene“, „einer doppelt konturierten Nervenfasern vergleichbare, und „an den Enden kolbig verdickte“ Formen als degenerierte Spirochäten! Warum wählt der Autor hier nicht die viel glaubwürdiger Bezeichnung „Nervenfasern“?



Fig. 2. Nervenendverästelung aus der Muskelhaut des Magens der Ratte. (Aus Kölliker.) Golgi.

Da sich in neuester Zeit die Spirochäten-nachweise in der Darmmuskulatur gemehrt haben, so möchte ich darauf hinweisen, daß bekanntlich auch die Wandung des Darmtraktes sehr reich ist an nervösen Elementen. Nebststehende Textfig. 2 zeigt in der Muskelhaut des Magens neben zusammenhängenden Nervenendfibrillen auch eine isolierte, sehr spirochätenähnliche. Also selbst bei der Silbertinktion frischen Gewebes kann die Imprägnierung diskontinuierlich verlaufen!

Ich habe damit im großen und ganzen die positiven „*Pallida*“-Befunde kritisch besprochen und gezeigt, daß die beschriebenen „Spirochäten“ zum allergrößten Teile gar

keine Organismen sind, sondern Gewebsbestandteile darstellen, die auch in jedem gesunden Wirbeltierkörper angetroffen werden können bei richtiger Anwendung der Methode. Ich bin der Ueberzeugung geworden, daß besonders Nervenendfibrillen zu Verwechslungen Anlaß geben. Um mich von der Richtigkeit dieser Auffassung zu überzeugen, übersandte ich Präparate von typischen „Silberspirochäten“ aus einerluetischen menschlichen Nebenniere dem bekannten Neurologen und Entdecker der Geschmacksknospen der Vögel, Herrn Prof. Dr. Botezat, in dessen vorzügliche Präparate ich während meiner Assistentenzeit in Czernowitz Einblick gewann. Herr Prof. Botezat, dem ich den wahren Sachverhalt verheimlicht hatte, erklärte sich auf meine Anfrage sofort dahin, daß die in Frage stehenden Silberspiralen geschrumpfte Nervenendfibrillen seien.

Uebrigens gestehen auch Buschke und Fischer (10) zu, daß die Silberspirochäten sehr leicht, ja am leichtesten mit feinsten Nervenfibrillen verwechselt werden könnten. Ihre Aeüßerung lautet: „Das zeigte uns besonders die Untersuchung kindlichen Gehirns und Rückenmarks, wo es uns in der Tat gelegentlich unmöglich war, zu entscheiden, ob Spirochäten oder Nervenfibrillen vorliegen. Ebenso dürften mitunter kollagene Fasern, weniger vielleicht elastische Fasern nach dieser Richtung hin in Betracht kommen.“ Aber die Konsequenzen werden daraus seitens der Autoren nicht gezogen, vielmehr scheinen sie — nach ihrer neuesten Veröffentlichung zu urteilen — mehr denn je von dem Wesen und der Bedeutung der *Pallida* überzeugt.

Zum Schlusse kann ich nicht umhin, auf die zahlreichen negativen Befunde hinzuweisen, die von verschiedenen Spirochätenanhängern und anderen Autoren gemacht worden sind. Auch die 4 Fälle von Riesels (49) gehören dazu, ebenso die 5 Fälle von „frischer, typischer, zum Teil sehr schwerer Syphilis maligna“, von denen Buschke und Fischer (10) berichten. In diesen Fällen scheinen auch mal wirklich frische Organe untersucht worden zu sein, was natürlich erste Vorbedingung bei jeder Suche nach Lueserreagern sein muß und worauf nicht genug hingewiesen werden kann. Jede Nachprüfung dieser Verhältnisse, die nicht mit ganz einwandfreiem, frisch entnommenem Material angestellt wurde, darf niemals als Kontrollversuch angesehen werden. Als Kontrollpräparat kann überhaupt nur ein solches berücksichtigt werden, das in erster Linie den Anforderungen, welche man an die Levaditische oder mit richtigeren Worten an die Cajalsche Nervenendfibrillenfärbung zu stellen berechtigt ist, völlig entspricht, d. h. also: es müssen vor allen Dingen die äußerst zarten, schwarz tingierten Nervenendfibrillen zum Ausdruck kommen. So lange aber neben den ebenfalls zarten und schwarzen, als Parasiten bezeichneten Gebilden, die aber häufig untereinander in Verbindung stehen, sich dichotom verzweigen, Anschwellungen im Innern (Varicositäten!) und Endköpfchen (Nervenendbläschen!) zeigen, so lange neben diesen „Spirochäten“ nicht noch das ganze Nervenendfibrillengeflecht, sondern nur die myelinhaltigen Achsencylinder resp. auch die stärkeren marklosen Nerven zur Darstellung kommen, so lange müssen diese feinen Silberspiralen eben als identisch mit den Nervenendfibrillen angesehen werden, die sich — wie das so häufig bei der Nerventinktion zu geschehen pflegt — diskontinuierlich gefärbt haben. Solche Präparate, bei denen die Auf-

gabe der Cajalschen Endfibrillenmethode nicht erfüllt wird, besitzen nicht die geringste Beweiskraft. Daß die sehr ausgeprägte, diskontinuierliche Endfibrillenfärbung in luetischen Geweben zum großen Teil ihre direkte Ursache hat in den pathologischen Veränderungen, ist bei mir auf Grund ähnlicher Befunde in tierischen Geweben zur vollsten Ueberzeugung geworden. Unsere Kenntnis vom Verhalten der Nerven, speziell der Endfibrillen, im pathologischen Gewebe ist heutzutage noch als eine höchst dürftige zu bezeichnen, eine Sache, die darin leicht ihre Erklärung findet, daß der Neurologe zum Studium der Nervenverhältnisse natürlich nicht pathologisches, geschweige denn mace-riertes, sondern völlig lebensfrisches Gewebe wählt.

Vereinigen wir noch die negativen Befunde mit den als gescheitert anzusehenden positiven, so erscheint die „Silberspirochäte“ in unhaltbarer Position. Einwände von erdrückender Schwere lassen sich in großer Zahl vorbringen, und alle zur Stütze der „*Pallida*“ vorgebrachten Äußerungen können weit glücklicher in umgekehrtem Sinne verwertet werden. Man wird zu dem Zugeständnis gezwungen, daß auch die Silbermethode keineswegs das vermochte, was man von ihr erwartet hatte, daß sie vielmehr erst recht dazu beigetragen hat, das Ansehen der *Pallida* in den weitesten Kreisen nunmehr völlig zu erschüttern¹⁾.

Literatur.

- 1) Apáthy, Das leitende Element des Nervensystems etc. (Mitt. Zool. Station Neapel. Bd. XII. 1897.)
- 2) Bertarelli und Volpino, Riv. d'igiene e san. pubbl. 1905. No. 16.
- 3) —, Centralbl. f. Bakt. Bd. XLI. 1906. Heft 1 und 2.
- 4) Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. 1903.
- 5) Bielschowsky, Die Silberimprägnation der Neurofibrillen. (Journ. f. Psych. und Neurol. Bd. III. 1904.)
- 6) Blaschko, Mediz. Klinik. 1906. No. 13.
- 7) Botezat, Zeitschr. f. wiss. Zoologie. Bd. LXXI. 1902.
- 8) —, Biolog. Centralbl. 1904.
- 9) Bütschli, Ueber den Bau der Bakterien und verwandter Organismen. 1890.
- 10) Buschke und Fischer, Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 13.
- 11) —, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 19.
- 12) Cajal, Comptes-Rend. de la soc. de biol. 1903 und 1904.
- 13) Dogiel, Die Nervenendigungen in der Haut der äußeren Genitalorgane des Menschen. (Arch. f. mikr. Anat. 1892.)
- 14) —, Die Nervenendigungen in den Nebennieren der Säugetiere. (Arch. f. Anat. und Phys. 1894.)
- 15) —, Die sensiblen Nervenendigungen im Herzen etc. (Arch. f. mikr. Anat. 1898.)
- 16) Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. 1886. No. 4.
- 17) Fusari, Monitore zoologico italiano. 1892. No. 7/8.
- 18) —, Monitore zoologico italiano. Anno III.
- 19) Hanot et Lévi, A. de méd. expérim. 1895.
- 20) Herxheimer und Löser, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 46.
- 21) — und Opificius, Münch. med. Wochenschr. No. 7.
- 22) Hoffmann, Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 13.
- 23) Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 47.
- 24) Kölliker, Handbuch der Gewebelehre.
- 25) —, Ueber die Nerven der Nebennieren. (Verh. Ges. deutsch. Naturf. 66 Vers. 1894.)
- 26) —, Die Nerven der Milz, der Nieren und der Gallenkapillaren. (Sitzber. Würzb. Phys-med. Ges. 1893.)
- 27) Kolmer, Anat. Anz. Bd. XXVI. 1905.

1) Während der Drucklegung dieses Artikels hat sich die Spirochätenliteratur um zahlreiche Arbeiten vermehrt. Auf die nunmehr gezeitigten Befunde der Silberspiralen im Knochenmark, Nervengewebe, Meconium etc. werde ich in einer späteren Fortsetzung dieser Betrachtungen eingehen.

- 28) Korolkow, Aus d. hist. Labor. von Dogiel in Tomsk. Jahrg. VIII. No. 21/22.
- 29) Kreibich, Wien. klin. Wochenschr. 1906. No. 8.
- 30) Krzysztalowicz und Siedlecki, Bull. Acad. Sc. Cracovie. Nov. 1905.
- 31) Levaditi, Annal. de l'inst. Pasteur. T. XVIII. 1904.
- 32) —, Annal. de l'inst. Pasteur. 1906. Heft 1.
- 34) London, Arch. f. mikr. Anat. Bd. LXVI. 1905.
- 35) Merk, Experimentelles zur Biologie der menschl. Haut. (Sitzber. kaiserl. Akad. d. Wiss. Wien. Math.-nat. Kl. 1899.)
- 36) Meves, Anat. Anz. Bd. XXIII. 1903. No. 8/9.
- 37) Mucha und Scherber, Wien. klin. Wochenschr. 1906. No. 6.
- 38) Muscatello, Anat. Anz. Bd. X. 1895.
- 39) Neisser, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 1/2.
- 40) Neisser und Siebert, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 13.
- 41) Neumann, Münch. med. Wochenschr. Bd. XXXVIII. 1905.
- 42) Omelczenko, Russky Wratsch. 1905. No. 29. (Referat in Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 14.)
- 43) Pollack, Die Färbetechnik für das Nervensystem.
- 44) Ponzio, Anat. Anz. Bd. XXVI. 1906. No. 3/4.
- 45) Ranvier, Technisches Lehrbuch der Histologie.
- 46) Retzius, Biologische Untersuchungen. 1892/93.
- 47) Reuter, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 10.
- 48) —, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 16.
- 49) Riesel, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 11.
- 50) Schaudinn und Hoffmann, Arb. kaiserl. Reichsgesundheitsamt Bd. XXII.
- 51) —, Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 42.
- 52) Schütz, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 12.
- 53) Smirnow, Anat. Anz. Bd. XIX.
- 55) Sobernheim und Tomaszewski, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 39.
- 56) Thesing, *Spirochaete pallida* und die Syphilis. (Sitzber. Nat. Fr. Berlin 1905. No. 8/9.)
- 57) —, *Spirochaete*, *Spironema* oder *Spirillum*? (Centralbl. f. Bakt. Bd. XL. 1906.)
- 58) Tricoma-Allegra, Anat. Anz. Bd. XXV. 1904. No. 20/21.
- 59) Veillon und Girard, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 10.
- 60) Wechselmann und Loewenthal, Med. Klinik. 1905. No. 33.
- 61) Wolf, Anat. Anz. Bd. XXVI. 1905.
- 62) Zettnow, Deutsche med. Wochenschr. 1906.

Tafelerklärung.

Die Angabe der Vergrößerungen unter den Photogrammen ist nur annähernd richtig, da die Auszuglängen des photographischen Apparates etwas differierte.

Fig. 1. Schnitt durch eine menschliche Roseolahaut. Einzelliegende, gekreuzte und dendritisch verzweigte Nervenendfibrillen mit und ohne Köpfe („Spirochäten“). Levaditi-Methode. Vergr. 1000:1. Orig.

Fig. 2. Derselbe Schnitt, schwächer vergrößert. Der Nervenendplexus erscheint im Zusammenhange deutlicher. Vergr. 600:1. Orig.

Fig. 3. Schnitt durch eine luetische menschliche Nebenniere. Gestreckte und deutlich gekräuselte Nervenendfibrillen. Levaditi-Methode. Vergr. 2000:1. Orig.

Fig. 4. Ein gleicher Schnitt, schwach vergrößert. Der Zusammenhang der vorher einzeln liegenden Spiralen tritt deutlich in Erscheinung. Vergr. 600:1. Orig.

Fig. 5. Originalzeichnung von einem Silberspiralengeflecht in einer luetischen menschlichen Nebenniere. Vergr. 1530:1.

Fig. 6. Nervenendfibrille aus der Nebenniere des Meerschweinchens. Sie zeigt den typischen Bau einer echten „*Spirochaete pallida*“. Levaditi-Methode. Vergr. 2000:1. Orig.

Fig. 7. Endothelgrenzen aus dem großen Netz eines 3monatlichen Kaninchens (nach Ranvier). Silber.

Fig. 8. Lymphgefäß aus dem Centrum tendineum eines Kaninchens (nach Ranvier). Silber. Vergr. 110:1.

Fig. 9. Endothelgrenzen aus der Harnblase eines Kaninchens (nach Muscatello). A bei kontrahierter, B bei gespannter Blasenwandung. Silber.

Fig. 10. Körnige Nervenimprägnierung im Pankreas vom Bären. Der Körnchenzerfall ist auf der Reproduktion nicht so deutlich wie auf dem Original. Levaditi-Methode. Vergr. 1000:1. Orig.

Fig. 11. Körnig tingierte Zellgrenzen im Pankreas des Bären. Levaditi-Methode. Vergr. 1500:1. Orig.

Fig. 12. Körnige Silberfärbung der Randzone von Erythrocyten (Bär). „Spirochäten“ in Körnchenzerfall. Levaditi-Methode. Vergr. 1500:1. Orig.

Fig. 13. Nervenendfibrillengeflecht in der Lunge eines Kätzchens (nach Ponzio). Man achte auf die peri- und intracelluläre Lage der Endfibrillen. Silber.

Fig. 14. Verzweigung der Nervenendfibrillen in der Wandung zweier Harnkanälchen mit dazwischen liegender Kapillare aus der Niere des Hamsters (nach Smirnow). Beachtenswert sind die Varicositäten, die als Anschwellungen auch bei „Spirochäten“ beobachtet worden sind. Golgi.

Fig. 15. Nervenendfibrillen auf dem Querschnitt eines gewundenen Kanälchens aus der Froschniere (nach Smirnow). Siehe die außer Zusammenhang stehenden Endfibrillen auf der linken Wandung. Methylenblau.

Fig. 16. Nervenendfibrillen, einzelne und in Zügen aus der Nebenniere des Meerschweinchens. Herzheimersche und Blaschkosche „Spirochäten“-züge. Levaditi-Methode. Vergr. 2000:1. Orig.

Fig. 17. Nervenendfibrillen aus einer 4 Tage lang macerierten Kaninchennebenniere. Levaditi-Methode. Vergr. 2000:1. Orig.

Fig. 18—21. Nervenendfibrillen aus dem Pankreas eines Meerschweinchens. Levaditi-Methode. Einzelne, gekreuzte, divergierende, zu zweien nebeneinander verlaufende „Spirochäten“. Vergr. 1500:1.

Fig. 22. Endothelgrenzen eines Kapillargefäßes vom Mesenterium des Frosches (nach Ranvier). Silber. Vergr. 330:1.

Fig. 23. Fibrillenverlauf in einer motorischen Zelle aus dem Rückenmark eines Hündchens (nach London). Die Endfibrillen gleichen isolierten Spirochäten. Silber. Vergr. 1500:1.

Fig. 24. Endbläschen von Nervenfibrillen im Rückenmark des Hündchens (nach London). Man beachte die große Ähnlichkeit dieser Gebilde mit den Herzheimerschen Endköpfchen und Endschleifen der „Spirochäten“. Silber. Vergr. 1500:1.

Nachdruck verboten.

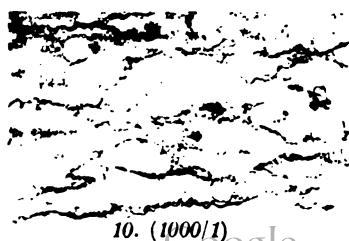
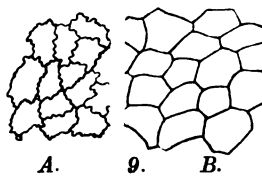
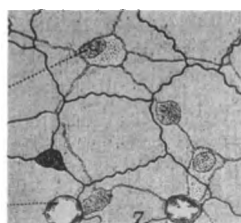
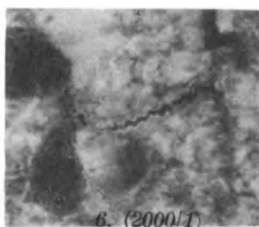
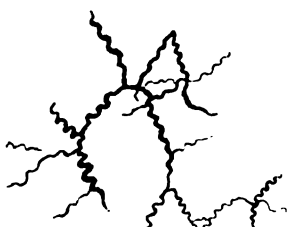
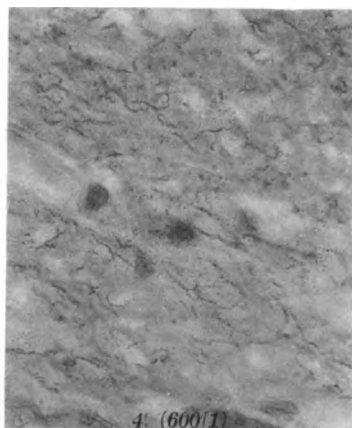
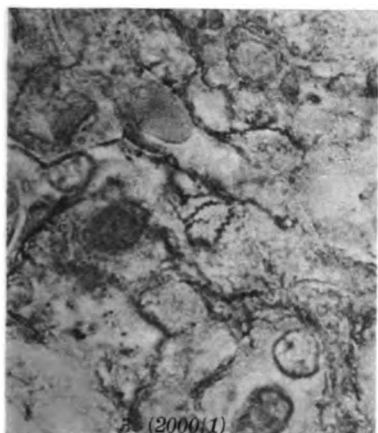
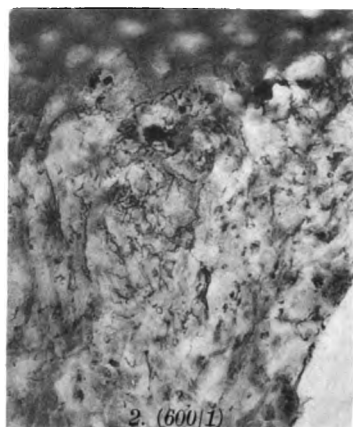
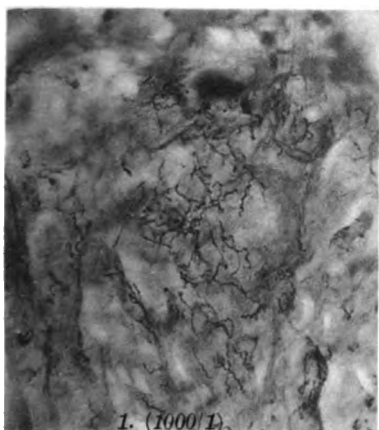
Zur Kritik der bisherigen Cytorrhyclesarbeiten¹⁾.

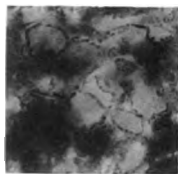
[Aus dem zoologischen Institut der Universität Berlin (Direktor: Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. F. E. Schulze).]

Von Dr. J. Siegel, Berlin.

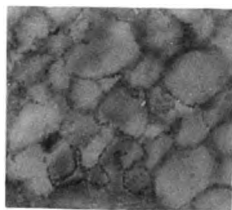
Ursprünglich war es meine Absicht, eine Besprechung der Arbeiten, welche sich mit meinen Veröffentlichungen über die Aetiologie der akuten Exantheme und Syphilis beschäftigen, mit einer größeren Arbeit zu vereinigen, die mehrere neue Resultate meiner fortgesetzten Versuche auf diesem Gebiete bringen sollte. Da aber die Herstellung einer Reihe von farbigen Tafeln voraussichtlich längere Zeit in Anspruch nimmt, sehe ich mich schon jetzt zu einer Entgegnung gezwungen, damit es nicht den Anschein gewinne, als ob manche Widerlegungsversuche meine Resultate erschüttern könnten und der Satz in Kraft trete: qui tacet, consentire videtur.

1) Löwenthal (1) sagt: „Die von Siegel eingeführte Schreibung Cytorrhycles ist falsch, denn die Zusammensetzung ist nicht Cyto-rhycles und nicht von *κύριος* abgeleitet, sondern Cyt-oryctes, abgeleitet von *ορυττω*, ich grabe, *ὁ ορυκτής*, das Grabende, die Pflugschar“. Demgegenüber ist folgendes zu erwähnen: Nach den Gesetzen der internationalen zoologischen Nomenklatur ist unter allen Umständen die Ableitung beizubehalten, die von dem Namensgeber ursprünglich eingeführt wurde. Guarnieri (2), der zuerst das Wort bildete, leitete von *κύριος* ab und schrieb cito-ryctes. Für diese Ableitung hat sich Guarnieri zuerst in einer Sitzung der Società di Scienze naturali ausgesprochen und außerdem dieselbe mir auch brieflich bestätigt. Die Engländer, Franzosen und Deutschen transliterierten daraus cyto-ryctes. Ich ging einen Schritt weiter und machte daraus nach den üblichen Regeln der Transliteration cytorrhycles, denn nach den Vorschriften der internationalen Nomenklatur ist es erforderlich, die Schreibweise richtigzustellen.





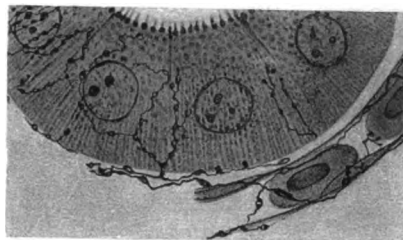
11. (1500/1)



12. (1500/1)



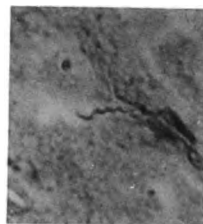
13.



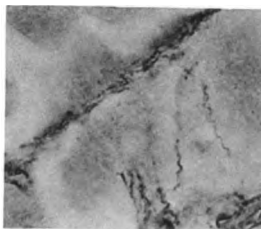
14.



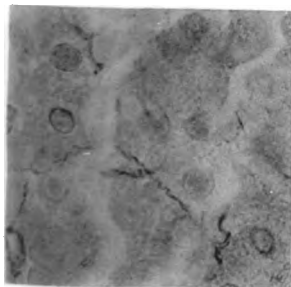
15.



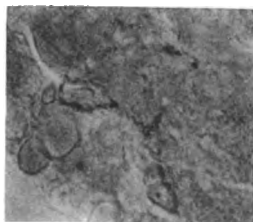
17. (2000/1)



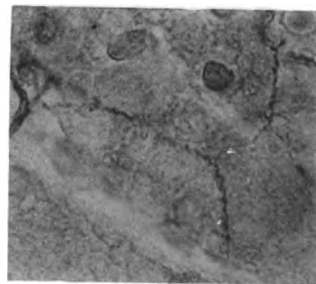
16. (2000/1)



18. (1500/1)



19. (1500/1)



20. (1500/1)



21. (1500/1)



22. (330/1)



23. (1500/1)



Digitized by Google 24. (1500/1)

१३३

Wechselmann (3) sah einige der von mir mit syphilitischem Material geimpften Affen. Das Material stammte von syphilitischen Menschen, Affen und Kaninchen. Die Erscheinungen waren, gleichgültig welcher Art Impfmateriel gebraucht wurde, dieselben gewesen. Das hatte Wechselmann nicht berücksichtigt, denn er spricht ausdrücklich davon, daß die von ihm gesehenen Tiere nur mit Kaninchenmaterial geimpft gewesen seien. Bei den Affen sah Wechselmann nach seinen eigenen Worten folgende wesentliche Erscheinungen: „Drüenschwellungen, besonders der Axillar- und Inguinalregionen, und an den Plantarflächen der Pfoten — eine Lokalisation, auf welche besonderes Gewicht gelegt wurde — schwarze Färbungen, papulöse, zum Teil mit verdickten Hornschichten bedeckte Infiltrate und nässende, an breite Kondylome erinnernde Wucherungen.“ Er vermutete, daß die nässenden kondylomatösen Wucherungen auf dem Grund blasig abgehobener Epidermis aufgeschossen seien. Blasen gesehen hat er nicht, ebensowenig wie ich selbst bei dauernder Beobachtung. Nun erzielte Wechselmann bei einem einzigen *Mucacus rhesus* durch Verimpfung von Blut eines gesunden Kaninchens Resultate, die im wesentlichen bestanden in Blasenbildungen an den Händen („erbsengroße Blase“, „linsengroße Blase“, „blasige Abhebungen“, „mehrfach neue Blasen“) und kommt zu dem überraschenden Schluß, daß die Erscheinungen „identisch oder mindestens sehr ähnlich“ gewesen wären den von mir beschriebenen. Folglich könnten die von mir erzeugten Erscheinungen wohl auf die Einführung des artfremden Kaninchenblutes und nicht auf Syphilis zurückzuführen sein.

Die Vermutung, daß es sich um den Effekt der Einführung artfremden Blutes gehandelt haben könnte, hatte ich schon ausgeschlossen, indem ich ausdrücklich zeigte, daß dieselben Erfolge auch mit syphilitischem Affenblut erzeugt wurden (4). Auch Wechselmann hatte bei mir, ohne genau auf meine Erklärungen zu achten, solche Affen gesehen. Trotzdem hätte mich der Versuch Wechselmanns zum Nachdenken veranlassen können. Daß nur ein einziger positiver Versuch vorlag, hätte in meinen Augen den Wert desselben nicht zu beeinträchtigen vermocht, denn ich weiß aus Erfahrung, wie bei biologischen Experimenten nicht selten ein Effekt nur ganz ausnahmsweise zu erzielen ist, weil die vielen in Betracht kommenden Faktoren, die zum Gelingen notwendig sind, zu beherrschen, nicht immer in unserer Hand liegt. Aber ein einziger Versuch, wenn er ernsthaft berücksichtigt werden soll, und ganz besonders als Kontrollversuch, muß unbedingt zwei Eigenschaften haben: er muß genau die Erscheinungen zeigen, mit denen er verglichen werden soll, und muß an einem einwandsfreien Tier vorgenommen werden. Beide Bedingungen sind von Wechselmann nicht erfüllt. Die Erscheinungen des geimpften Affen stimmen mit den von mir gesehenen nicht überein. Die Blasen, auf die das Hauptgewicht gelegt wird, sind niemals von mir gesehen oder beschrieben, und wie ich auf schriftliche Anfrage bei Herrn Geheimrat v. Leyden, von dem dieses Versuchstier von Wechselmann geliehen war, erfuhr, war der *Rhesus*-Affe ein Tier, dem man schon des öfteren mit Sarkomsaft Injektionen gemacht hatte, also jedenfalls kein einwandsfreies Impftier. Nebenbei will ich noch bemerken, daß ich außer dem schon in einer früheren Veröffentlichung erwähnten Ausschluß der Einwirkung artfremden Eiweißes — derselbe Effekt bei Impfung mit Affen- und Kaninchensyphilis — zur Kontrolle auch mit gesundem Menschenblut

und ebenso mit gesundem Kaninchenblut, und zwar ungefähr in derselben Menge (4—5 ccm), wie Wechselsmann gebrauchte, Affen geimpft habe. Mit Kaninchenblut geschah es viermal (2 Mangaben, 1 Schweinsaffe, 1 Pavian). Ich habe nicht ein einziges Mal irgend welche Einwirkung bei den behandelten Tieren finden können, nicht einmal eine regelmäßige Beeinflussung der Leukocytenzahl.

Hiermit will ich mit der Besprechung des Wechselsmannschen Kontrollversuches abschließen. Ich hatte ursprünglich nicht angenommen, daß jemand, der mit kritischem Auge diesen Versuch lesen würde, die Schwächen desselben übersehen könnte, und hätte deswegen kaum Notiz von ihm genommen, aber da er in einer weiter unten zu besprechenden Polemik gegen mich als vollgültiges Argument verwertet wird (Mühlens und Hartmann), war ein Eingehen nicht zu unterlassen, um so mehr als hierdurch gezeigt werden kann, mit welchen Argumenten die letztgenannten Autoren operieren.

Bei dieser Besprechung von zufälligen, nicht durch spezifische Impfung erzeugten Krankheiterscheinungen bei Affen möchte es bei dem zur Zeit allgemeinen Interesse an solchen Impfungen nicht unangebracht sein, auf einige spontan bei Affen auftretende Krankheiten hinzuweisen, auf die, soviel ich weiß, bisher wenig hingedeutet wurde. Blasenbildung an den Händen — linsen-, bohngroße Gebilde — sah ich bisher zugleich mit Verfärbung der Handflächen bei einem *Macacus rhesus*, der frisch mit diesen Erscheinungen vom Händler kam. Die Erscheinungen verschwanden nach einiger Zeit zugleich mit der bei diesem Tier beobachteten Müdigkeit und Freßunlust. Sie sind möglicherweise als ein Symptom irgend einer nicht diagnostizierbaren inneren Erkrankung aufzufassen gewesen. Würmer waren jedenfalls in diesem Falle ausgeschlossen, wie die Sektion zeigte. Handflächenverfärbungen mit leichten Schrunden konnte ich als gelegentliche leichte Erkrankung bei Mangaben des Zoologischen Gartens sehen. Ebenda beobachtete ich auch bei dem Schimpansen gangartige Abhebung der Handflächenhaut, ein Bild, das genau mit dem übereinstimmte, das Paul Friedenthal (5) vor mehreren Jahren beschrieben hat. Friedenthal hatte einen Schimpansen und Gibbon an der Hand mit Syphilisvirus geimpft. Darauf beobachtete er in der Handfläche blasenartige Abhebungen der Haut, die eine eigentümliche Verlaufsrichtung zeigten. Die Tiere starben, ehe deutliche Erscheinungen der Syphilis zum Ausdruck kamen, und in den Schnitten, die von den erkrankten Hautstellen des Gibbon angefertigt wurden, ließ sich ein Wurm in verschiedensten Entwicklungsstadien nachweisen. Herr Dr. Friedenthal hatte die Güte, mir, der ich mich für alle interkurrenten Erkrankungen von Affen sehr interessierte, die Präparate zu überlassen, und es gelang mir nachzuweisen, daß dieser Wurm eine Species der zu den Trichotracheliden gehörenden *Trichosomum*-Gattung vorstellt. Zeichnungen, Photogramme und ausführliche Beschreibung dieser interessanten Nematode werde ich an anderer Stelle folgen lassen, ebenso wie eine eingehende Schilderung anderer Würmer, die man häufig als Erreger einer anderen Spontanerkrankung der Affen antrifft, die vielverbreiteten Darmnematoden, unter welchen mir am häufigsten eine *Ankylostoma*-ähnliche Strongylide begegnete.

Indem ich jetzt zu der Arbeit von Mühlens und Hartmann (6) übergehe, die ich oben schon berührte, schicke ich zunächst einige allgemeine Betrachtungen voraus. Durch sämtliche Veröffentlichungen, die

sich mit einer Nachprüfung der von mir beschriebenen Vaccineerreger beschäftigen, zieht sich wie ein roter Faden folgendes Hauptargument: Es gelingt uns nicht, mit Blut oder Organsaft von Kaninchen, die korneal, kutan, subkutan oder intraperitoneal mit Vaccine geimpft sind, bei einem anderen Kaninchen eine positive Impfung zu erzielen, folglich steht fest, daß im Blute oder in den Organen des vaccinierten Kaninchens das Virus nicht vorhanden ist. Wenn dem so ist, so erscheint das Suchen nach dem Erreger im Blute aussichtslos, und alle als Parasiten gedeuteten Befunde müssen als irrtümlich aufgefaßt und auf andere Weise erklärt werden. Diese letzteren Erklärungen, die dem ersten Hauptargumente notwendigerweise folgen mußten, sind von mehr nebensächlicher Bedeutung. Trotzdem soll auch auf sie eingegangen und der Nachweis geführt werden, daß sie teils auf unrichtigen Argumenten, teils auf unerfüllbaren Postulaten beruhen.

Gehen wir zunächst aus von einer Betrachtung der Gesamtgruppe der akuten Exantheme, zu denen zweifellos Pocken, Masern, Scharlach und Maul- und Klauenseuche und nach meinem Dafürhalten und dem vieler anderen Autoren — ich nenne ausdrücklich einen der besten Kenner der betreffenden Krankheit, Bäumler (7) — auch die Syphilis gehört. Bei allen diesen Seuchen entsteht im Verlaufe der spontanen Erkrankung ein allgemeines Exanthem der Haut, ein Vorgang, der doch nur befriedigend erklärt werden kann, wenn wir annehmen, daß der Erreger der betreffenden Seuche auf dem Wege der Blutbahn an die verschiedenen Hautstellen gelangt. Während bei der Spontanerkrankung bei einigen dieser Seuchen, wie bei Masern, Pocken und Scharlach die Eintrittspforte des Virus nicht ganz sicher bekannt ist, tritt bei der Syphilis in den meisten Fällen der Angriffspunkt des Erregers in der Form eines einzigen Primäraffektes deutlich zu Tage, und die Verbreitung des Virus auf dem Blutwege kann kaum bezweifelt werden. Dieselbe Einheitlichkeit der Eintrittsstelle des Virus fern von der Erscheinungsstelle der sekundären Hautsymptome liegt auch vor bei der absichtlichen Impfung der Maul- und Klauenseuche, wie sie in gefährdeten Stallungen als Notimpfung üblich ist. Bringt man eine geringe Menge des Speichels ins Maul eines Rindes, so erscheint gewöhnlich schon nach einigen Tagen an den entferntesten Stellen, z. B. an den Hinterfüßen, die typische Blasenbildung.

Die Verbreitung des Erregers durch das Blut scheint ferner hervorzugehen aus folgenden Tatsachen: Bei der früher auch in Deutschland vielfach vorgenommenen Notimpfung der Schafe mit Pocken trat nicht selten statt des einfachen, auf die Impfstelle beschränkten Lokalaffectes eine Generalisierung auf dem ganzen Körper auf (Bollinger) (8). Dasselbe beobachtete man vielfach auch bei der Inokulation der Variola, die vor der Jennerschen Entdeckung üblich war (Bohn) (9). Ebenfalls ein generalisiertes Exanthem wurde gesehen bei Verimpfung der Variola auf Affen von Zülzer (10), Copeman (11), Eilerts de Haan (12) und Magrath und Brinckerhoff (13, 14). Letztere Autoren sagen zum Schluß ihrer ersten in Amerika vorgenommenen Untersuchungsreihe: „The disease in these animals pursues a typical course, with more or less constitutional reaction and with fever, and presents lesions of the skin consisting ordinarily of a primary pock at the site of inoculation, sometimes with local secondary lesions, and less commonly with an associated general exanthem.“ Nach Fortsetzung derselben Versuche auf den Philippinen konnten die Forscher berichten, daß sie das allge-

meine Exanthem nunmehr bei ca. 80 Proz. der geimpften Affen sahen. Dasselbe wird berichtet von Roger (15) bei Verimpfung von Variola auf Kaninchen. Da die Erkrankungsform der Kaninchen an Pocken in meiner vorliegenden Arbeit das größte Interesse erheischt, halte ich es für angebracht, gerade diesen Autor, der die eingehendsten Untersuchungen auf diesem Gebiete vorgenommen hat, wörtlich zu zitieren: Si l'on prend du pus variolique dépourvu de bactéries et contenant seulement des corpuscules et qu'on l'inocule à un lapin, on détermine le plus souvent une maladie mortelle. Si l'inoculation a été faite dans la chambre antérieure de l'œil, on voit dans la plupart des cas, se développer, au bout de vingt-quatre au quarante-huit heures, un exsudat assez épais qui guérit en cinq ou six jours. Malgré la disparition de la lésion locale, l'animal continue à maigrir et succombe du dixième au vingtième jour après l'inoculation. Si le pus est introduit sous la peau, s'il est injecté dans les veines, la mort survient également au bout de deux ou trois semaines. Les animaux maigrissent, s'affaiblissent progressivement et succombent à une sort de septicémie subaiguë. La maladie ainsi provoquée diffère de la variole humaine. L'élément qui semble caractéristique qui ne manque qu'exceptionnellement chez le l'homme, la pustule, se produit rarement chez le lapin. Trois fois, dans la région correspondant à une inoculation souscutanée, nous avons vu apparaître quelques papules qui se sont développées au quatrième jour et qui en quarante-huit heures étaient complètement flétries. Dans un cas l'éruption fut plus abondante. . . . On trouve sur la peau de petites papules, au nombre de vingt environ, surtout abondantes à la nuque et sur les flancs. . . .

Nur die Annahme, daß die Krankheitserreger auf dem Wege der Blutbahn sich verbreiten, gibt ferner eine Erklärung für die intrauterine Uebertragung der Menschenpocken (8), der Schafpocken (8) und der Syphilis bei Erkrankung der Mutter.

Auch die direkte Prüfung des Blutes auf die Anwesenheit des Krankheitserregers durch das Experiment hat in folgenden Fällen positive Resultate ergeben. Auf die positiven Impfungen mit Blut bei Syphilis sowohl auf Menschen als auch auf Affen will ich an dieser Stelle nicht weiter eingehen. Bei der Maul- und Klauenseuche ist der Uebertragungsversuch mit Blut gelungen [Loeffler und Frosch (16), Siegel (17)]. Schafpockenblut wurde erfolgreich von Osiander (18) und Fürstenberg (19) überimpft. Bei Uebertragung des Variolablutes auf Affen sahen Zülzer (10) und Roger und Weil (20) Ausbruch des typischen Exanthems. Auch Magrath und Brinckerhoff (13) sahen bei 6 Versuchen einmal positiven Erfolg. Verimpfung von Variolablut resp. Organsaft auf Kaninchen nahmen Monti (21) und Roger (15) vor. Monti fand bei Verimpfung auf die Kaninchencornea, daß ihm die Uebertragung mit Haut, mit Schleimhaut von Pharynx und Larynx immer gelang, mit Blut, Leber, Milz und Gehirn dagegen fehlschlug. Wohl aber erzielte er in einzelnen Fällen mit Rückenmark, Lunge und Hoden des Variolakranken positive Impfergebnisse. „In casi singoli ho trovato virulenti anche il medullo delle ossa, i polmoni, i testicoli.“

(Forts. folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber den Eiinhalt des *Distomum spathulatum* und die morphologische Beschaffenheit seines Embryos.

Von Dr. S. Saito aus Okayama.

Mit 10 Figuren.

Das Resultat meiner Forschungen über den Eiinhalt des *Dist. spath.* und die morphologische Beschaffenheit seines Embryos will ich hier kurz mitteilen, da ich glaube, daß dies von großer Bedeutung für die Entwicklungslehre der Familie der *Distomeae* und für die Diagnose der Distomiasis sein könnte.

Zuerst werde ich einige Zeilen aus den Werken verschiedener Forscher auf diesem Gebiete hier wiedergeben.

„Die Eier sind sehr klein: 0,028—0,03 mm lang, 0,016—0,017 mm breit. In der Schale befinden sich 3 Körperchen. Das erste derselben ist fast dreieckig und körnig, das zweite oval und ebenfalls körnig; beide bilden den Embryonalkörper. Das letzte Körperchen ist der Ernährungsstoff (Rest des Eidotters), bildet einen lichtbrechenden Stäbchenkörper und liegt beim Embryo. Der Embryo hat ovale Form und ist am vorderen Ende mit einem warzenförmigen Fortsatz versehen. Die dünne Haut trägt einen Besatz von Cilien; Augenflecke fehlen.“ (Nach Ijima, „Die Parasiten des menschlichen Körpers“, p. 138.)

Otani publiziert seine Mitteilungen unter dem Titel: „Weitere Mitteilung über Distomiasis in Nagasaki“ und schreibt darin über die Eier, wie folgt:

„Die Eier im Kot sind braun, oval und haben eine dicke Schale, welche aus 2 Blättern, einem inneren und einem äußeren, besteht; das eine Ende ist stumpf, das andere verjüngt. Letzteres ist mit einem uhrglasförmigen Deckel versehen; die Vereinigungsstelle hat oft einen kleinen Fortsatz. Manchmal sieht man Schalen ohne Deckel. Die Schale ist sehr fest und nicht leicht zerbrechlich; zuweilen nimmt die Dicke derselben nach unten zu und es findet sich fast in der Mitte des Endes ein zungenförmiger oder stichförmiger, kleiner Fortsatz. Es gibt stark verlängerte und verkürzte Eier, aber die Zahl derselben ist gering, deshalb kann man sie als Anomalien betrachten. Ich habe 50 Eier gemessen und fand eine durchschnittliche Dicke der Schale von 0,005—0,008 mm; der Deckel hat 0,005—0,007 mm Breite und 0,0013—0,002 mm Tiefe. Das ganze Ei hat im Durchschnitt 0,02765 mm Länge und 0,01543 mm Breite. Die Verhältniszahl zwischen Länge und Breite beträgt demnach 1,792..... Der Eiinhalt ist bald deutlich, bald undeutlich. Im ersten Falle besteht er aus zwei Körpern; der eine ist körnig, lang-oval und nimmt den größten Platz im Eiraum ein. Nahe dem vorderen Ende desselben befindet sich eine Einschnürung, weshalb man einen vorderen und hinteren Teil unterscheiden kann. Der vordere Teil ist klein und fast dreieckig, der hintere dagegen groß und nahezu oval, körnerreich, blaß, oft einige Bläschen enthaltend. Der andere Körper liegt seitlich im Eiraum und bildet eine unregelmäßige, cylindrische oder keulenförmige Masse, welche aus feineren Körnchen besteht und wie Fett glänzt..... Nach Fukushima entwickeln sich die Eier im Kot der Distomakranken. Wenn man den Kot 2 Wochen lang stehen läßt

und davon mikroskopische Präparate macht, kann man diese Tatsache nachweisen. Ich habe frischen Kot und 3 Tage bis 1 Woche gestandenen Kot untersucht, um den Embryo zu finden, aber ich fand keine Veränderung des Einhaltes. Ich versuchte die Eischale zu öffnen und den Embryo herauszunehmen, aber es gelang mir nicht. Ich habe auch frischen Kot mit destilliertem Wasser versetzt, 3 Wochen stehen gelassen und dann untersucht. Oft fand ich Eier mit verändertem Inhalt, undeutlichem Bau, schwärzlicher Farbe und Schrumpfung. Die Veränderung bedeutet keine Entwicklung, sondern Entartung wegen Absterbens des Embryos“ (Zeitschr. d. mediz. Gesellschaft zu Tokyo. Bd. VI. No. 15.)

Leuckart schreibt: „Die Art, wie die beschalteten Eier in dem Anfangsteile des Uterus ihren Ursprung nehmen, zeigt ganz die gewöhnlichen Verhältnisse. Lose Dotterzellen, Eierstockeier und Samenfäden liegen darin zunächst ohne bestimmte Ordnung in wechselnder Menge nebeneinander. Hier und da sieht man die ersteren sodann zu mehreren den einzelnen Eiern sich anlagern und mit denselben Ballen von ovaler Form bilden, deren Begrenzung ziemlich bald eine scharf gezeichnete, wenn auch anfangs nur dünne Hülle erkennen läßt. Durch Verdickung und Bräunung wird die letztere dann, wie gewöhnlich, zu einer festen Schale, die sich immer dunkler färbt und schließlich fast schwarz wird. Das eine Ende derselben trägt den auch sonst bei den Distomen fast überall vorhandenen Deckel.

Die Embryonalentwicklung geschieht im Innern des Uterus. Schon in dem hinteren Abschnitte desselben erkennt man an Stelle des früher einfach zelligen Eies, das wegen der geringen Menge und der dichten Verpackung der Dotterzellen nahezu die Hälfte der gesamten Inhaltsmasse ausmacht, einen Haufen von Furchungskugeln, der allmählich auf Kosten des Dotters wächst und schließlich die Ueberreste des letzteren zur Seite drängt. Nach Ijima hat der ausgebildete Embryo eine länglich-ovale Form und eine Größe von 0,025 mm, während das Ei bei einer Breite von 0,016—0,017 mm eine Länge von 0,028—0,03 mm besitzt. Das hintere Körperende ist etwas verjüngt, das vordere mehr abgerundet, vielleicht auch mit einem rudimentären Zäpfchen („an indication of head-papilla“) versehen. Die dünne Haut trägt einen Besatz von Cilien. Augenflecke fehlen. Dafür aber erkennt man im Vorderleibe einige wenige größere Zellen mit körnigem Inhalt und weiter hinten eine Anzahl kleinerer Zellen, die ein helles Aussehen haben und von Ijima als Keimzellen in Anspruch genommen werden.

Obwohl die hier beschriebenen Embryonen augenscheinlicherweise ihre volle Entwicklung besitzen, sieht man sie doch niemals spontan ihre Schale verlassen.

Auch nach dem Hervordrücken zeigen sie nur ausnahmsweise eine Bewegung der Flimmerhaare — gleichgültig, ob die Eier bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt sind oder in dem Brutapparate behandelt wurden. Noch nach 5 Minuten waren die Embryonen (in Eiern aus der Gallenblase und dem Darmkanale) ohne Veränderung“ (Ijima). (Leuckart, Die Parasiten des Menschen. Bd. I. Lieferung 4. p. 350—351.)

Wenn ich meine Resultate, die ich bis heute durch mikroskopische Untersuchungen erhalten habe, mit den Beschreibungen der genannten Forscher vergleiche, finde ich, daß sie in manchen Punkten mit denselben übereinstimmen, in anderen aber entgegengesetzt sind.

I. Eischale.

Was die Eischale betrifft, so stimmen meine Befunde im allgemeinen mit denjenigen von Leuckart und Otani überein, doch würde ich statt der Stelle „das verjüngte Ende ist mit einem uhrglasförmigen Deckel versehen; die Vereinigungsstelle hat oft einen kleinen Fortsatz“, wie Otani schreibt, sagen: „Das verjüngte Ende ist mit einem helmförmigen Deckel versehen; an der Vereinigungsstelle befindet sich ein kleiner Fortsatz, welcher durch Vereinigung der nach außen ragenden Fortsätze an den Rändern des Deckels und der Schalenöffnung entstanden ist.“

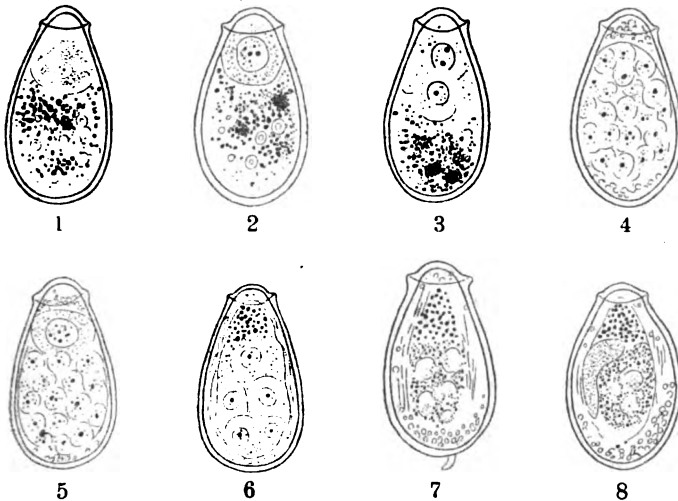


Fig. 1. Das jüngste Ei mit homogenem, glasigem, durchsichtigem, groß-blasen-förmigem Körper — Primitiv. Kern relativ klein; nach Formalinei gezeichnet.

Fig. 2. Ei mit körniger, blasenförmiger Zelle, welche großen Kern enthält; nach Formalinei gezeichnet.

Fig. 3, 4, 5. Eier in Furchung. Fig. 3 nach frischem Ei, Fig. 4 u. 5 nach Formalineiern gezeichnet.

Fig. 6. Ei in Embryonalbildung.

Fig. 7 u. 8. Eier mit vollständig entwickeltem Embryo. Fig. 7 ohne sogenannten Stäbchenkörper; im ovalen Körper im hinteren Teile sind 4 oder 5 blasenförmige Kügelchen enthalten und die Eischale hat einen stumpfen Fortsatz am hinteren Ende. Fig. 8 Ei mit sogenanntem Stäbchenkörper. Beide Figuren sind nach frischen Eiern gezeichnet.

II. Entwicklungsveränderung des Eiinhaltes.

Die Embryonalentwicklung geschieht im Uterus, wie Leuckart sagt. In den Schlingen nahe dem Eierstock befinden sich die einfachsten Eier, in den entfernten fast vollständig entwickelte Eier. Nach anderen Forschern sind in den Uterusschlingen keine vollständig entwickelten Eier vorhanden; sie sind auch der Meinung, daß die Eier im Kot unvollständig entwickelt seien, aber wenn man Eier in der Schlinge nahe der Geschlechtskloake untersucht, kann man immer einen vollständig entwickelten Embryo in der Schale deutlich sehen. Die Eier mit 3 Körpern, worüber die genannten Forscher geschrieben haben, sind schon vollständig entwickelte Eier. Ich habe immer von solchen Eiern nach später angeführter Methode einen vollständig entwickelten Embryo bekommen

Die jüngsten Eier (Fig. 1) sind fast farblos; am Deckelende (zuweilen in der Mitte oder am anderen Ende) befindet sich ein homogener, glasartiger, durchsichtiger, großer, blasenförmiger Körper mit relativ kleinem Kern von körniger Beschaffenheit — Primitivei. Daneben finden sich große und kleine, stark lichtbrechende Fetttropfen, sowie große und kleine Körner zerstreut. Wir finden keine große Dottermasse, wie in Eiern des *Dist. pulm.*, deshalb scheint es mir, daß der Ernährungsstoff des Primitiveies, welcher dem Dotter entspricht, als dicke Flüssigkeit in der Schale vorhanden sein müsse. Wenn mau der Reihe nach die Eier weiter entfernt vom Eierstock in der Uterusschlinge untersucht, findet man an der Stelle des beschriebenen blasenförmigen Körpers eine große, körnige Zelle mit relativ großem Kern (Fig. 2).

Noch weiter entfernt befinden sich die Primitiveier im Kernteilungszustand (Fig. 3, 4 u. 5) und man kann deutlich Zellenhaufen erkennen, welche sich allmählich an den Embryonalkörper anschließen (Fig. 6).

Was die Morphologie der vollständig entwickelten Eier betrifft, so muß ich eingehend darüber berichten, weil meine Befunde in diesem Punkte von denjenigen der angeführten Forscher abweichen.

Fig. 7 u. 8 sind Bilder von vollständig entwickelten Eiern, und zwar zeigt Fig. 7 ein Ei ohne den sogenannten stäbchenförmigen Körper, Fig. 8 ein solches mit demselben.

Was den äußeren Befund im allgemeinen anlangt, so decken sich meine Angaben mit denjenigen Ijimas und Otanis. Nahe dem Deckelende befindet sich ein fast dreieckiger Körper mit groben Körnern, darunter ein nahezu ovaler Körper mit feinen Körnern, der über die Hälfte des Eiraumes einnimmt. Dieser Körper enthält manchmal kernförmige Körperchen, als ob er aus mehreren Zellen bestände (Fig. 7); seitlich liegt der sogenannte stäbchenförmige Körper.

Wenn man diesen Körper genau betrachtet, findet man, daß er aus noch feineren, stark lichtbrechenden Körnern gebildet ist, als die beiden anderen; von außen gesehen, erscheint derselbe zuweilen homogen. Er ist von keulenförmiger Gestalt, am dicken Ende gebogen und tief zwischen die beiden anderen Körper eingeschoben. Selbst in vollständig entwickelten Eiern ist der Körper nicht immer mikroskopisch zu beobachten (Fig. 7).

Aus solchen Eiern kann man jedoch nach später angeführter Methode einen vollständig entwickelten Embryo mit Keulenkörper bekommen. Die Ursache, welche den Körper nicht sichtbar erscheinen läßt, ist Ueberlagerung desselben mit anderen dicken Körpern. Wenn man bei der mikroskopischen Betrachtung eines Eies einen Tropfen Wasser seitlich unter das Deckglas eindringen läßt, kann man in jedem Falle den Körper beobachten, wenn er bei der vollendeten Bewegung des Eies gerade seitlich zu liegen kommt. Die Cilien der Embryonalhaut kann man durch die Schale sehen, auch außerhalb des Keulenkörpers, aber etwas undeutlich. Vor und hinter dem Embryo ist noch Platz in der Schale; im hinteren Raume befinden sich mehrere ziemlich große Kugeln. Fast alle Eier im Kot haben solchen Bau.

Beobachtungsmethode des Embryos.

Um den Embryo aus der Schale zu entfernen, präpariert man die Uterusschlinge, welche nahe der Geschlechtskloake liegt, zerkleinert sie mit Nadeln auf dem Objektträger und nimmt alle dadurch entstandenen Fetzen sorgfältig weg. Hierauf bedeckt man die Eier mit dem Deckglas und betrachtet sie zuerst bei schwacher Vergrößerung. Das Deck-

glas muß genau schließen und die Eier müssen nebeneinander liegen, keines darf auf einem anderen liegen. Dann betrachtet man das Präparat mit Immersion. Man schiebt die Objektivlinse mit Mikroschrauben, abt gegen ein entwickeltes Ei leichten Druck aus und zieht dann rasch die Mikroschrauben zurück.

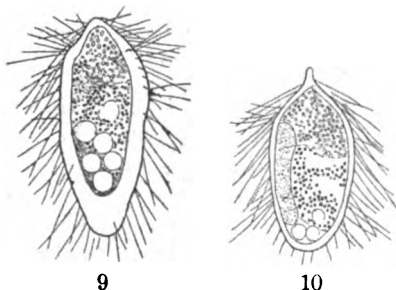
Nach mehrmaliger Wiederholung dieser Methode gelingt es gewöhnlich, den Embryo aus der Schale zu entfernen. Wenn man bei Herstellung des Präparates ein möglichst dickes Deckglas nimmt und beim Druck die Mikroschrauben rasch öffnet und schließt, kann man, ohne daß die Deutlichkeit erheblich darunter leidet, einen leichten Druck ausüben; auch kann man den Vorgang der Entfernung des Embryos und das Verhalten des Embryoinhaltes wohl betrachten. Wir wissen nicht, wann der Embryo spontan aus der Schale herauskommt nach der Austreibung der Eier, aber ich kann sagen, daß sich die Eier schon in der Uterusschlinge bei gegebener Gelegenheit zu öffnen vermögen und der Embryo austreten kann. Ich erhielt einmal Distomen, präparierte am nächsten Tage die Eier und bestrebte mich, nach der angegebenen Methode den Embryo auszutreiben. Plötzlich sah ich, wie sich in den der Druckstelle naheliegenden Eiern die Kugeln vor und hinter dem Embryo stark bewegten. Ich richtete auf diese Eier mein besonderes Augenmerk und konnte beobachten, wie sich der Deckel öffnete und der Kopf des Embryos zum Vorschein kam. Der Embryo bewegte stark die Cilien am Kopfe und bemühte sich, herauszukommen, wie der Schmetterling aus dem Kokon. Nach dem Herauskommen schwamm er unter lebhafter Cilienbewegung rasch im Gesichtsfelde herum; deshalb kann man nur in dem Falle den Embryonalinhalt beobachten, wenn derselbe auf ein Hindernis stößt. Frische Eier in der Uterusschlinge können sich gelegentlich öffnen, natürlich noch leichter die Eier im Kot in passenden Momenten.

Diese spontane Entfernung kann man bei geduldiger Beobachtung der Umgebung der Druckstelle wahrnehmen. Es scheint, daß dort der passende leichte Druck ausgeübt wird.

Morphologie des Embryos.

Der Embryo ist zungenförmig, wie Fig. 9 zeigt. Am vorderen Ende befindet sich ein warzenförmiger Fortsatz; derselbe ist sehr deutlich beim Austritt des Embryos aus der Schale und beim Embryo aus den mit Formalin fixierten Eiern. Der Embryo hat keinen Augenfleck. Man kann im Embryo zwei Teile unterscheiden, die Körperwand und den Körperraum. Erstere ist farblos, durchsichtig und nach hinten allmählich verdickt. Der letztere ist relativ groß und im allgemeinen etwas dunkel; vorn liegt die grobkörnige Masse, welche von außen als dreieckiger Körper erscheint. Ich kann nicht sagen, ob derselbe ein einziger Körper ist oder aus mehreren kleineren Massen besteht. Man

Fig. 9 u. 10. Vollständig entwickelte Embryonen. Fig. 9 ist nach frischem Embryo gezeichnet; die Körperwand ist dick; die dem Stäbchenkörper entsprechende, feinkörnige Masse liegt seitlich und ist von fast dreieckiger Form. Fig. 10 ist nach dem aus einem Formalinei herausgepreßten Embryo gezeichnet. Der Stäbchenkörper von ursprünglicher Form ist seitlich im Embryonalraum fixiert; die Körperwand ist dünn; der Fortsatz am vorderen Ende ist sehr deutlich und dornförmig.



9

10

beobachtet darin in seltenen Fällen kernartige Körperchen, deren Wesen man noch nicht erkannt hat. Hinten nimmt der lang-ovale Körper über die Hälfte des Raumes ein. Man beobachtet auch darin zuweilen kernähnliche Körperchen, und ich bin der Meinung, daß die bereits beschriebenen durchsichtigen, blasenförmigen Körper wahrscheinlich als kernähnliche Körper zu betrachten sind. Ungefähr in der Mitte befindet sich auf einer Seite oder auch über dem ovalen Körper der dem Stäbchenkörper entsprechende feinkörnige, keulenförmige oder dreieckige Körper. Außerdem fand ich im hinteren Teile des Raumes 5 oder 6 durchsichtige, blasenförmige, fast gleichgroße Körperchen. Ich glaube, daß dieselben in noch größerer Zahl vorhanden, aber vom ovalen Körper überdeckt sind.

Die Haut des Embryos ist dicht mit Cilien bewachsen, welche ziemlich lang und dick und nach hinten gerichtet sind.

Schluß.

Ich habe bereits in meinem Befunde über Entwicklungsveränderung des Eiinhaltes, den künstlich und spontan zu Tage geförderten Embryo und die Methode der Heraustreibung desselben ziemlich genau berichtet.

Bis heute glaubte man, daß der Embryo nur aus dem vorderen und hinteren körnigen Körper bestehe und daß der Keulenkörper als Rest des Dotters anzusehen sei, aber ich bin anderer Meinung, die ich im nachfolgenden begründen will:

1) Wenn man den keulenförmigen Körper als Eidotterrest wegnimmt und den verbleibenden Embryonalkörper mit demjenigen vergleicht, den man nach angegebener Methode erhält, so stimmen beide gar nicht miteinander überein.

2) Wenn der Keulenkörper als Eidotterrest außerhalb des Embryos zu betrachten wäre, warum liegt er nicht vor oder hinter dem Embryo, wo relativ größerer Raum vorhanden ist? Warum schiebt er sich so tief zwischen die beiden anderen Körper ein? Warum hat er immer die charakteristische Form und nimmt immer denselben Platz ein?

3) Wenn der Keulenkörper außerhalb des Embryonalkörpers liegt, kann man natürlicherweise keine Cilien an demselben wahrnehmen, wenn er gerade seitlich zur Beobachtung gelangt, aber man kann immer solche zwischen Eischale und Keulenkörper erkennen. Warum?

4) Wenn man den Embryo aus der Schale herauspreßt oder wenn derselbe bei der mikroskopischen Betrachtung spontan herauskommt, kann man keine Spur des Keulenkörpers in der leeren Schale wahrnehmen.

5) Einen noch wichtigeren Gegensatz zu der bis jetzt für richtig gehaltenen Annahme bildet der Umstand, daß an einer Seite des künstlich oder spontan aus einer Schale entfernten Embryos stets ein stäbchenförmiger oder auch mehr dreieckiger, aus feinen Körnern bestehender Körper, welcher dem Keulenkörper bezüglich Lage, Beschaffenheit, Form entsprechen dürfte, beobachtet wird.

Nach den geschilderten Betrachtungen über den Inhalt des vollständig entwickelten Eies und den Embryo glaube ich annehmen zu dürfen, daß der sogenannte Stäbchenkörper, welcher bis heute für Eidotterrest gehalten wurde, als ein Teil des Embryos betrachtet werden kann.

Material: Frische Eier in Uterusschlinge, sofort nach Erhalten in Formalin fixierte Eier zum Mikroskopieren gebraucht. Formalin ist das beste Mittel zum Fixieren des Eiinhaltes.

Vergrößerung: Die Figuren sind bei Tubuslänge 170 mm, Immersion $\frac{1}{16}$, Okular 3 gezeichnet.

Nachdruck verboten.

Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte.

[Aus dem hygienischen Institute der deutschen Universität Prag (Vorstand: Prof. F. Hueppe).]

Von Prof. Dr. Oskar Bail und Dr. Edmund Weil.

(Mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

(Fortsetzung.)

Wir waren bereit, der Auffassung Wassermanns und Citrons noch weiter entgegenzukommen. Bei Besprechung der Frage, ob die Aggressivität auf einer Sekretion oder auf einer Abgabe von Leibesbestandteilen beruhe, wurde hervorgehoben, daß bei unseren heutigen Kenntnissen eine Beantwortung so gut wie unmöglich sei, da ein Sekret von einem Leibessteilchen, das ohne Schädigung der Vitalität abgegeben werden kann, gar nicht unterschieden werden könne. Ja, es konnte selbst zugegeben werden, daß in Extrakte von Bakterien außerhalb des Tierkörpers etwas von der Aggressivität übergehe, wenn diese an Substanzen gebunden sei, welche aus dem lebenden Bacillus in ein Lösungsmittel übergehen können. Nur daran mußte festgehalten werden, daß es sich nicht um Leibesbestandteile im gewöhnlichen, oben erläuterten Wortgebrauche handle, sondern um solche, welche mit der Vitalität der Bakterien zusammenhängen: „es müssen solche besonderer Art sein“. Das erhellt aus der verschiedenen Ausbildung der Aggressivität bei verschiedenen Bakterien, wonach sich dieselben in die drei Gruppen der echten Parasiten, der Halbparasiten und Saprophyten einteilen lassen, welche auch durch ihre Giftigkeit, ihre Zugänglichkeit für Bakteriolyse und Phagocytose die tiefe Organisationsverschiedenheit bezeugen. Nicht minder spricht dafür die Variierbarkeit der Aggressivität eines und desselben Bacillus, das überaus verschiedene Verhalten der als pathogen angesprochenen Bakterien, von denen einige trotz Virulenz kein Aggressin liefern, wie der Diphtheriebacillus, was, wie Dr. G. Salus (7) hervorhebt, in bester Uebereinstimmung mit dem Verhalten im Tierversuche steht, u. dergl.

Der zweite Punkt der Wassermann-Citronsen Ausführungen betraf die Art der Aggressinwirkung, welche etwas unbestimmt auf eine „Bindung natürlicher Schutzkräfte“ bezogen wurde, worunter vorwiegend bakterizide gemeint sein mußten. Diese Frage ließ sich exakt experimentell beantworten, und zwar an denjenigen Mikroorganismen, welche der Wirkung bakteriolytischer Kräfte am leichtesten unterliegen, den Vibrionen. Schon in der ersten Arbeit über die Bakterienaggressivität war ausdrücklich darauf hingewiesen worden, daß durch Verwendung von Aggressinen die Bakteriolyse dort, wo sie der Sachlage nach überhaupt möglich ist, nicht einmal verzögert, geschweige denn verhindert wird. Vergleichende Versuche mit „künstlichen Aggressinen“ nach Wassermann und Citron ergaben das gegenteilige Verhalten, wozu dann noch Verschiedenheiten im Reagenzglasversuche mit Präzipitation und Bakteriolyse kamen. Wir kommen hierauf, wie auf den dritten Punkt der Deduktionen der Berliner Autoren, die Gleichsetzung der Aggressinimmunität mit der bakteriziden, unten

nochmals ausführlich zurück und verweisen darauf, um Wiederholungen zu vermeiden.

Schließlich mußte noch untersucht werden, ob denn etwas wie die „Aggressine“ von Wassermann und Citron, also Bakterienextrakte überhaupt im Tierkörper entstehen und die Infektion daselbst befördern können. Ein Hinweis auf die echten Parasiten, die in einem einzigen Individuum in den Körper eingedrungen, sich vermehren, also schon die Schutzkräfte lahmlegen müssen, genügte. Der Bacillus kann sich unmöglich selbst auflösen, er kann höchstens einen Teil seiner Substanz ohne Schädigung der Vitalität abgeben, der dann als ein Sekretionsprodukt der Träger der Aggressivität ist und erst in einem kleinen Umkreise, dann allgemein die Schutzkräfte des Körpers überwindet, aber nicht die bakteriziden, denen er nicht unterliegen kann, da er ja sonst auch nicht infizieren würde. Uebrigens wieder ein deutlicher Hinweis darauf, daß „nur der Lebensprozeß des Bacillus, nicht seine einfache Leibessubstanz ... die erfolgreiche Infektion“, d. h. die Aggressivität erklären kann.

Während des Verlaufes der Diskussion wurden im Berliner Institut für Infektionskrankheiten die Versuche mit „künstlichen“ und natürlichen Aggressinen fortgesetzt, und diese führten zu dem oben bereits erwähnten gänzlichen Umschwunge der Auffassung, der in der neuesten Arbeit J. Citrons „Ueber natürliche und künstliche Aggressine“ jedem aufmerksamen Leser auffallen muß und der um so befremdender wirkt, als er fast in jedem Abschnitte des Textes hervortritt, während in vollstem Widerspruche damit die Schlußsätze des Verf. die älteren Ansichten Wassermanns und Citrons als Ergebnisse der experimentellen Prüfung hinstellen. Das ist nur dadurch möglich geworden, daß im ganzen Aufsatze eine derartige Unbestimmtheit der Definition anscheinend feststehender Begriffe herrscht, daß man in größter Verlegenheit wäre, zu sagen, was sich Citron jetzt unter Bakterienextrakten und Aggressinen, unter Antikörpern und bakterizider Immunität eigentlich vorstellt. Bei einer solchen Darstellungsweise kann man schließlich alles oder nichts gesagt haben. Unter der Hand sind eine ganze Reihe von Punkten, für die wir uns bei Aufstellung der Aggressinhypothese eingesetzt haben und für deren Beibehaltung wir in der Diskussion eingetreten sind, zu Selbstverständlichkeiten geworden, wesentliche Momente der Erörterung werden übergangen, und nachdem, bis auf einen vollständig unhaltbaren Punkt, alles, was wir für die Aggressivität gefordert hatten, acceptiert wurde, mußten wir zu unserer tiefsten Zerknirschung lesen, daß die Grundlage der ganzen Aggressintheorie und der darauf begründeten Immunitätsversuche, nämlich der Nachweis, daß die allein echte Immunität auslösende Substanz nicht an den Bakterienleib gebunden ist, sondern von demselben abgetrennt in Lösung erhalten werden kann, gar nicht von uns, sondern von Wassermann und Citron herrührt. Wir haben nicht im entferntesten die Absicht, die Diskussion mit Prioritätsreklamationen zu beschließen, die wir für ganz unnötig halten, wollen aber auf die Citronsche Arbeit Abschnitt für Abschnitt eingehen. Der Zweck der Diskussion ist für uns erreicht, da sehr wesentliche Punkte der Aggressinlehre von Citron (dessen Arbeit wohl auch Wassermann nicht fernstehen dürfte) zugegeben werden, mag die Form dafür welche immer sein. Dort, wo Abweichungen vorliegen, hoffen wir das Unzutreffende derselben zu beweisen.

Nach einer kurzen Darstellung der Aggressinlehre erwähnt Citron,

daß die infektiösbefördernde Eigenschaft der Aggressine, aus der sich alle anderen ableiten lassen, auch „durch in vitro mittels normalen Serums oder destillierten Wassers aus lebenden Bakterien hergestellte Extrakte“ zu erzielen sei, womit an Stelle der Annahme, daß die Aggressine im Kampfe mit dem Organismus neu gebildete Stoffe seien, die Auffassung zu treten hätte, daß es sich um in Bakterien vorgebildete Stoffe handelt.

Wer sich die Mühe nimmt, unsere Arbeiten zu lesen, sowie den Verlauf der Diskussion zu verfolgen, wird es begreiflich finden, daß wir eine weitere Auseinandersetzung aufgeben. Wohl ist stets angeführt, daß die Aggressine zum Zwecke des Kampfes gegen den Organismus da sind oder gebildet werden, daß sie nur dann neugebildet werden, wenn ein solcher Kampf in Aussicht steht, haben wir nie geschrieben. Sollten Wassermann und Citron aber bei ihrer ersten Veröffentlichung diesen Eindruck gewonnen haben, so hätte Citron doch die mehrfachen Berichtigungen im Laufe unserer späteren Aufsätze berücksichtigen müssen. Uebrigens sei nochmals betont, daß die Extraktion „vorgebildeter Substanzen“ aus Bakterien für das Verständnis der zustandekommenden Infektion keinen Wert hat, solange nicht die Beteiligung derselben am Infektionsprozesse nachgewiesen ist. Dieser Nachweis wurde aber von uns durch Gewinnung der Aggressine aus dem infizierten Tiere erbracht. Dazu kommt weiter, daß von uns gleich anfangs als sehr wesentlich betont wurde, daß die Aggressivität variabel oder vielmehr variierbar sei. Wie hätte Citron einzig auf Grund seiner Extrakte zu diesem Schlusse gelangen können?

Citron erwähnt sodann die Forderung Weils (8), daß man mit Hilfe künstlicher Aggressine auch gegen echte Parasiten immunisieren solle, und betrachtet diese Forderung als erledigt, da er mit solchen gegen Schweineseuche immunisiert habe. Daß wir selbst bereits dieses Resultat mit Wasserextrakten erzielt hatten und dahin erklären konnten, daß Schweineseuche kein echter Parasit und deshalb sehr wohl auch eine Immunisation mit Bakteriensubstanz im gewöhnlichen Sinne möglich sei, sucht er mit dem Hinweise zu widerlegen, daß $\frac{1}{100000}$ Oese seines Stammes IV intravenös Kaninchen tötet. Deshalb müßte Schweineseuche überhaupt wohl ein echter Parasit sein. Citron scheint dabei zu übersehen, daß man sehr viele Halbparasiten, wenn man einen bestimmten Stamm dauernd in einer Tierart hält, oft zu noch höherer Virulenz treiben kann, eben weil die Aggressivität variierbar ist. Es sei auf Streptokokken verwiesen, bei denen man nicht einmal der intravenösen Injektion bedarf, um ähnliche Resultate zu erzielen, oder auf Coli-Bakterien, deren schnelle Virulenzsteigerung bei intraperitonealer Meerschweinchenimpfung bekannt ist. Daß sich die krankmachende Fähigkeit eines Mikroorganismus einseitig steigern läßt, macht nicht das Charakteristikum eines echten Parasiten aus, sondern dessen Fähigkeit, empfindliche Lebewesen von seinem sozusagen natürlichen Fundorte, dem gefallenen Tiere aus, unter allen Umständen zu infizieren. Sollte Citron nicht über Versuche von Virulenzbestimmungen mit frisch gezüchteten Schweineseuchebacillen verfügen? Er würde dann die gleiche Erfahrung machen wie Prettner, der die größten Variationen für Mäuse wie für Schweine auffand. Wir haben nicht geglaubt, daß die Definition der echten Parasiten so mißverstanden werden könnte, gestehen aber zu, anfänglich aus dem mehr theoretischen Grunde der ziemlichen Uebereinstimmung von Hühnercholera- und Schweineseuche-

bacillen irrtümlich auch den letzteren unter die echten Parasiten gerechnet zu haben, bis wir uns überzeugten, daß er dies selbst für Schweine nicht ist.

Citron hat also mit einem zu hoher Pathogenität getriebenen Halbparasiten gearbeitet, den Beweis, gegen echte Parasiten mit seinen Wasserextrakten zu immunisieren, hat er nicht erbracht. Bei den uns einzig zur Verfügung stehenden, dem Milzbrand- und Hühnercholera-bacillus, wo die aktive Immunisierung mit natürlichen Aggressinen eine relativ sehr einfache Sache ist, war auch nur eine Resistenzerhöhung mit Extrakten nicht zu erzielen. Die sonderbare Erklärung, die Citron dafür anführt, hängt aufs engste mit seiner neueren Auffassung der künstlichen Aggressive zusammen.

Er gibt den Einwand des einen von uns zu, daß die auf verschiedene Weise (Wachsenlassen der Bakterien in Serum, Ausschütteln derselben mit Wasser) gewonnenen künstlichen Aggressive nicht gleichwertig seien, da es „eigentlich selbstverständlich“ sei, „daß je nach dem Lösungsmittel die Eigenschaften des Bakterienextraktes sich ändern müssen“. So ganz selbstverständlich erscheint uns das bei der bisherigen Auffassung Wassermanns und Citrons doch nicht. Denn da die Aggressive nach denselben nichts als „einfach gelöste Bakteriensubstanzen“ sind, so kann man nur quantitative Differenzen an wirksamen Substanzen je nach Lösungsmittel und Lösungsart zugeben; was überhaupt Bacillen löst, muß Aggressive ergeben, vorausgesetzt, daß nicht nachträglich Veränderungen eintreten. Jetzt sind aber nach Citron die bisher „einfach gelösten“ Bakterienleiber, die schon längst bekannt sind, etwas anderes, des Studiums Würdigeres, geworden; denn, „welcher Natur diese Substanzen sind, ist völlig dunkel“. Aber noch mehr: „wir wissen nicht, in welcher Form die immunisierende Substanz in den Bakterien vorhanden ist“. Das kann doch nur heißen, daß den Bakterien gewisse Stoffe (besser Eigenschaften an gewisse Stoffe gebunden oder gebunden gedacht) zukommen, die in den gewöhnlich hergestellten Extrakten nicht bekannt waren, deren infektiösbefördernde und immunisierende Eigenschaften bisher nicht genügend beachtet wurden und welche, im Tierkörper wirksam, aufgesucht und gefunden zu haben wir als unser Verdienst in Anspruch nehmen müssen. Aber es kommt noch besser. In unseren ersten Arbeiten und während der Diskussion haben wir immer wieder betont, daß „die Aggressivität von der durch geeignete Mittel variierbaren Organisation, also einer vitalen Eigenschaft der Bacillen abhängt“, während bei Wassermann und Citron und Citron stets nur von einfacher Leibessubstanz die Rede war, wogegen wir uns wendeten. Nun sind bei Citron „Zeit und Temperatur und Nährsubstrat“ von Einfluß auf die Ausbildung des Aggressins, ja es scheint, „als ob wirksame Aggressive sich nur aus lebenden Bakterien extrahieren lassen“.

Damit ist aber, was schon in der Arbeit Citrons über Schweine-seuche vorbereitet war, ein wichtiger Punkt der Aggressinlehre zugestanden und wir sind sachlich genug, uns der Wichtigkeit des Zugeständnisses zu freuen, ohne die Form derselben weiter zu berücksichtigen. Denn von hier aus ist dann nur noch ein Schritt weiter, zuzugeben, daß bei der Infektion ein gegenseitiger Vitalitätskampf herrscht, daß der Vitalität der Bakterien die Angriffstoffe zukommen, wie der Vitalität der Versuchstiere die Schutzkräfte, damit ist die Aggressivität als Grundlage der Beurteilung und Erforschung der Infektion erklärt.

Das werden freilich Wassermann und Citron wieder für Selbstverständlichkeiten erklären, es ist aber doch nur so möglich, sich die Infektion mit z. B. einem einzigen Milzbrandbacillus vorzustellen.

Danach läßt sich jetzt unsere Stellung gegenüber den künstlichen Aggressinen Wassermanns und Citrons endgültig festsetzen. Wir haben die von uns gefundenen aggressiven Eigenschaften der Körperflüssigkeiten infizierter Tiere auf eine Art Sekretion von Stoffen seitens der Bacillen zurückgeführt und mußten uns deshalb gegen v. Pirquet und Schick verteidigen.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, haben wir später ausgeführt, daß Sekrete und Leibesbestandteile bei Bakterien keine Gegensätze bilden, sondern daß Sekretion als Abgabe von Leibesteilchen angesehen werden kann, die ohne Schädigung des Lebens erfolgt. Gegen die damals bereits erschienene Arbeit von Wassermann und Citron, daß einfach gelöste Bakterienleiber die Aggressivität ausmachen, mußten wir die Eigenartigkeit dieser Leibessubstanzen betonen, wenn man diese schon nicht als Sekretionsprodukte bezeichnen will. Indem auch Citron nunmehr die Abgabe aggressiver Substanz mit dem Leben der Bakterien in innige Beziehung setzt, gibt er den früher von ihm und Wassermann als seit langem bekannt bezeichneten Begriff des Bakterienextraktes ganz auf; indem er es als Schwierigkeit bezeichnet, wenn bei seiner künstlichen Aggressingewinnung von Meningokokken „der Charakter der extrahierten Stoffe wesentlich geändert wird, indem jetzt auch die Substanzen, die wie die agglutinable Substanz aus toten Bakterien sich leichter gewinnen lassen, in die umgebende Flüssigkeit treten“, widerruft er, daß die Verwendung lebender Bakterien nur mit Rücksicht auf die Giftigkeit der Extrakte nötig sei. Dabei vergißt er ganz, daß dieser Uebelstand durchaus nicht nur für Meningokokken gilt; denn auch für den widerstandsfähigsten Bacillus ist das Schütteln in dem nichts weniger als unschuldigen destillierten Wasser eine tiefgreifende Schädigung; wenn wir also selbst zugegeben haben, daß „das im Bakterienleibe vorhandene und im Tierkörper leicht abgegebene Aggressin auch extra corpus, wenn man den Bakterien Gewalt antut, in geringer Menge gewonnen werden kann“ (9), so wird es doch stets nur eine sehr schwache und durch die „seit langem gekannten“ Bakterien-substanzen außerordentlich verunreinigte Lösung sein, wovon man sich leicht durch Anstellung von Präzipitationsversuchen überzeugen kann. Künstliche Wasserextrakte, z. B. von Cholera, aber auch von Typhus, geben schon mit normalem Rinderserum, ja wie wir in der letzten Zeit beobachtet haben, gelegentlich sogar mit Kaninchenserum starke Niederschläge, während wirksamste natürliche Passageaggressine (Choleraexsudate von Meerschweinchen) selbst mit wirksamem, durch Vorbehandlung mit Extrakten gewonnenem Immuneserum gar keine oder so schwache Niederschläge geben, daß sie sich in dem bei der oft eintretenden Gerinnung auftretenden Fibringerinnsel verbergen. Doch hat dieser sehr starke Beweis gegen die ursprüngliche Wassermann-Citronsche Identifizierung von Aggressin und Bakterienextrakt bei der neuesten Wendung Citrons einigermaßen an Aktualität verloren und wird erst weiter unten gewürdigt werden können.

(Forts. folgt.)

Nachdruck verboten.

Zur Agglutinoidfrage.

[Aus dem kais. Institut für Infektionskrankheiten in Tokio (Direktor:
Prof. Dr. S. Kitasato).]

Von Dr. G. Shibayama, Abteilungsvorsteher im Institut.

(Schluß.)

In den Tabellen IX und XI sieht man, daß die Agglutinoidzone bei halbstündiger Einwirkung von 75° plötzlich verschwindet und zugleich ihr Agglutinationstiter aber von 1:20000 auf 1:1000 oder 1:2000 herabgesetzt wird. Bei diesen Sera können wir also vielleicht vermuten, daß sie wenigstens zwei Arten von Agglutininen enthalten, ein Agglutinin, welches gegen Erhitzen weniger widerstandsfähig ist und leicht zum Agglutinoid modifiziert wird und endlich dessen Agglutinoid bei 75° die haptophore Gruppe verliert, ein anderes, welches gegen Erhitzen resistenter und bei 75° kaum modifiziert wird. Das letztere können wir sicher nachweisen, wenn durch Erwärmen die Koagulation der Eiweißkörper im Serum verhindert wird (verdünnt mit destilliertem Wasser). Das Serum No. 3 enthält dagegen kein widerstandsfähiges Agglutinin, da seine Agglutinationskraft durch Erhitzen auf 75° gänzlich zerstört wurde (Tabelle X). Dies ist auch der Grund dafür, daß das Serum No. 3 eine sehr deutliche und breite Agglutinoidzone zeigt, da es bei Einwirkung einer niedrigen Temperatur schon intakte Agglutinine weniger enthält. Pick hat schon darauf hingewiesen, daß das

Tabelle IX.

Agglutination von Typhusperdeserum No. 2, im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt und

1) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 60° erhitzt.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000
1 Std.	—	—	±	+	+	+	+	+	+
3 "	—	—	+	++	++	++	++	++	++
24 "	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
2) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 62° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	±	+	+	+	+	±
3 "	—	—	+	+	++	++	++	++	+
24 "	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++	++
3) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 65° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	±	+	+	+	±	—
3 "	—	—	—	+	++	++	+	+	—
24 "	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++	++
4) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 70° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	±	+	+	+	±	—
3 "	—	—	—	+	++	++	++	+	—
24 "	—	—	±	++	+++	+++	+++	++	±
5) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 75° erhitzt.									
1 Std.	±	+	+	±	—	—	—	—	—
3 "	+	++	++	+	—	—	—	—	—
24 "	++	+++	+++	++	+	—	—	—	—

Tabelle X.

Agglutination von Typhusperdeserum No. 3, im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt und

1) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 60° erhitzt.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	+	++	++	++	++
2) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 65° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	+	++	++	++
3) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 68° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	+	++	++
4) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 70° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—	+	±
5) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 75° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XI.

Agglutination von Typhusperdeserum No. 2, im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt und

1) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 75° erhitzt.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	++	++	++	++	+	±	—	—	—
3 "	+++	+++	+++	+++	+++	+	—	—	—
24 "	+++	+++	+++	+++	+++	++	—	—	—
2) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 78° erhitzt.									
1 Std.	+	+	—	—	—	—	—	—	—
3 "	++	+	±	—	—	—	—	—	—
24 "	+++	+++	++	+	—	—	—	—	—
3) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 80° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	++	±	—	—	—	—	—	—	—
4) $\frac{1}{2}$ Stunde auf 85° erhitzt.									
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—

durch wiederholte Salzfallung gereinigte, eiweißarme Typhusimmunspeudoglobulin gegen Erhitzten sehr widerstandsfähig war. Aber dieser Befund paßt nicht für alle Typhusperdesera, da wir beim Typhusperdeserum No. 3, wie es oben gezeigt wurde, kein widerstandsfähiges Ag-

glutinin nachweisen konnten. Diese Mannigfaltigkeit und Unregelmäßigkeit in der Zusammensetzung von Typhusperdeserum erklärt vielleicht die widersprechenden Angaben der Autoren, welche die Widerstandsfähigkeit der Typhusagglutinine gegenüber höherer Temperatur untersuchten.

Nachdem wir durch die Einwirkung von Wärme das Entstehen des Agglutinoides nachgewiesen haben, haben wir analog den vorstehenden Versuchen untersucht, ob es auch durch Zusatz von Normalkaninchenserum reaktiviert wird. Alle Versuche darüber zeigten, daß die Agglutinoidzone, welche beim Erhitzen entstanden, durch Zusatz von Normalkaninchenserum früh oder später auch verschwindet, wie Tabelle XII einige Beispiele davon zeigt.

Tabelle XII.

1) Agglutination von Typhusperdeserum No. 2, welches im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 62° erhitzt wurde, versetzt mit Normalkaninchenserum 1:100. (Zur Kontrolle siehe Tabelle IX, 2.)

Beobachtungsdauer	Verdünnungen								
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	1:20 000
1 Std.	+	+	+	+	-	+	+	+	±
3 "	++	++	++	++	++	++	++	++	±
24 "	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++

2) Agglutination von Typhusperdeserum No. 2, erhitzt $\frac{1}{2}$ Stunde auf 70°, sonst wie 1. (Zur Kontrolle siehe Tabelle IX, 4.)

1 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	-
3 "	++	++	++	++	++	++	++	+	-
24 "	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	±

3) Agglutination von Typhusperdeserum No. 3, verdünnt in physiologischer Kochsalzlösung, $\frac{1}{2}$ Stunde auf 62° erhitzt, sonst wie 1. (Zur Kontrolle siehe Tabelle VII, 2.)

1 Std.	++	++	++	++	++	++	+	±	-
3 "	++	++	++	++	++	++	++	+	+
24 "	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++

4) Agglutination von Typhusperdeserum No. 3, auf 70° erhitzt, sonst wie 3. (Zur Kontrolle siehe Tabelle VII, 5.)

1 Std.	+	+	-	-	-	-	-	-	-
3 "	+	+	-	-	-	-	-	-	-
24 "	++	++	++	++	++	++	++	++	+

Das bei diesen Versuchen angewandte Normalkaninchenserum agglutinierte nicht Typhusbacillen bei Verdünnungen von 1:20—100, aber die Versuche zeigen aufs deutlichste, daß die Agglutinoidzone bei Zusatz von diesem Kaninchenserum verschwunden ist. Wenn das Normalkaninchenserum auch die Agglutinoidzone verschwinden läßt, kann es für die Sera, welche nach Erhitzen keine Agglutinoidzone mehr zeigen, agglutinierende Wirkung nicht wieder hervorrufen. Z. B. Typhusserum No. 2 und 3, die mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 75° erhitzt wurden, haben schon keine agglutinierende Wirkung und sie zeigen auch keine Agglutinoidzone mehr (Tabelle VI, 3 und Tabelle VII, 3). Bei solchen Sera kann man durch Zusatz von Normalkaninchenserum keine Reaktivierung nachweisen. Auch bei den Sera, welche mit destilliertem Wasser verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 75° oder 78° erhitzt wurden, kann man durch Zusatz von Normalkaninchenserum den Agglutinationswert nicht erhöhen.

Tabelle XIII.

1) Agglutination von frischem Cholerapferdeserum No. 27.

Beobach- tungsdauer	Verdünnungen						
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000
1 Std.	++	++	++	++	+	—	—
3 "	+++	+++	+++	+++	++	+	±
24 "	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

2) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 60° erhitzt wurde.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	+	±	—	—	—
24 "	—	±	+++	+++	++	+	±

Agglutination bei Zusatz von Normalkaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	+	+	+	—	—	—	—
3 "	++	++	++	+	—	—	—
24 "	+++	+++	+++	+++	++	+	±

3) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 60° erhitzt wurde.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	±	+++	+++	++	+	±

Agglutination bei Zusatz von Normalkaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	+	+	+	+	—	—	—
3 "	++	++	++	+	±	—	—
24 "	+++	+++	+++	+++	++	+	±

4) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 62° erhitzt wurde.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	±	+	+	±	—

Agglutination bei Zusatz von Kaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	±	+	+	+	—	—	—
3 "	+	+	++	+	±	—	—
24 "	+++	+++	+++	+++	++	+	±

5) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 62° erhitzt wurde.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	±	++	++	±	—

Agglutination bei Zusatz von Normalkaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	±	+	±	—	—	—
24 "	+	+++	+++	+++	++	±	—

6) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 65° erhitzt wurde.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	±	±	—	—	—

Agglutination bei Zusatz von Normalkaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	±	+	+	+	±	—	—

10*

- 7) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 65° erhitzt wurde.

Beobach- tungs- dauer	Verdünnungen						
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000
1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	±	±	±	±	—	—

Agglutination bei Zusatz von Normalkaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	±	++	++	++	+	±	—

- 8) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 68° erhitzt wurde.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—

Agglutination bei Zusatz von Normalkaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—

- 9) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 68° erhitzt wurde.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	±	±	±	±	—	—

Agglutination bei Zusatz von Normalkaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	±	++	++	++	++	±	—

- 10) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 70° erhitzt wurde.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—

Agglutination bei Zusatz von Normalkaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	—	—	—	—

- 11) Agglutination von Cholerapferdeserum No. 27, welches im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt und $\frac{1}{2}$ Stunde auf 70° erhitzt wurde.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	—	±	±	—	—

Agglutination bei Zusatz von Normalkaninchenserum im Verhältnis 1:100.

1 Std.	—	—	—	—	—	—	—
3 "	—	—	—	—	—	—	—
24 "	—	—	±	+	±	—	—

Nachdem wir diese Tatsache bei Typhuspferdeserum konstatiert hatten, haben wir untersucht, ob das Cholerapferdeserum auch dasselbe Verhalten zeigt. Bei den wiederholten Versuchen haben wir festgestellt, daß das Cholerapferdeserum auch durch Erhitzen Agglutinoid bildet und diese Agglutinoidzone durch Zusatz von Normalkaninchenserum verschwindet. Da die Versuchsanordnung darüber ganz analog

der mit Typhusferdeserum war, so wollen wir hier nur die Resultate angeben (Tabelle XIII).

Wie man oben aus den Tabellen ersieht, ist die Agglutinoidzone von Cholerapferdeserum bei Zusatz von Normalkaninchen serum verschwunden. Bei diesen Versuchen ist es noch bemerkenswert, daß das auf 56° erhitze Serum sehr undeutliche Agglutination zeigte (aber nicht totale Zerstörung des Agglutinins) und durch Kaninchenserumzusatz wieder agglutinierende Wirkung hervorgerufen wurde. Weiter ist auch bemerkenswert, daß die auf 68° und 70° erhitzten Serumverdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung bei Zusatz von Kaninchenserum nicht mehr reaktiviert wurden, während bei den auf dieselbe Temperatur erhitzten Verdünnungen mit destilliertem Wasser, die eine ganz undeutliche oder kaum wahrnehmbare Agglutination zeigten (in diesem Falle wurden die Agglutinine nicht total zerstört), noch eine deutliche Agglutination auch mit Kaninchenserumzusatz eintrat. Dieses Verhalten hat vermutlich einen gewissen Zusammenhang mit der Koagulation der Eiweißkörper im Serum.

Aus den vorstehenden Versuchsreihen ersehen wir allerdings, daß die Agglutinoidzone der Sera, welche bei langem Stehen oder bei Einwirkung der Wärme gebildet wurde, durch Zusatz von Normalkaninchen serum verschwinden. Daß es bei diesen Ergebnissen sich nicht um Effekte normaler Agglutinine handelt, haben wir schon oben gesagt. Auf Grund dieser Tatsachen wenden wir uns nunmehr zur Betrachtung der Frage, ob Normalkaninchen serum entweder wie ein Komplement bei der Bakteriolyse und Hämolyse wirkt oder ob es die Agglutinoide so ablenkt, daß die Typhusbacillen von intakten Agglutininen besetzt werden können. Bail gibt bei seinen Untersuchungen über den Bau des Agglutinins an, daß die nicht spezifische Gruppe („Agglutinationskomplement“ oder „Hemiagglutinine“) des Agglutinins durch einstündiges Erwärmen auf 75° zerstört und inaktiviert wird, während die spezifisch wirkende haptophore Gruppe („Agglutinophor“) intakt bleibt, und daß die Konstitution der Agglutinine mit der der Bakteriolsine und Hämolsine ganz übereinstimmt.

Wenn auch der experimentelle Nachweis, um diese Frage zu entscheiden, sehr schwer ist, sind wir nach unseren Erfahrungen der Meinung, daß das Verschwinden der Agglutinoidzone durch Zusatz von Normalkaninchen serum nicht auf einer komplementartigen Wirkung beruht. Bei der Agglutinoidbildung eines Serums kommt gleichzeitig die Abnahme seines Agglutinationswertes in Betracht, wie es schon von zahlreichen Autoren angegeben wurde und wir bei unseren Untersuchungen bestätigen konnten. Hätte Normalkaninchen serum als ein Komplement auf Agglutinoid eingewirkt, so müßte das Serum seinen früheren Agglutinationswert wieder zurückerhalten, da Agglutinoid in diesem Falle wieder als intaktes Agglutinin einwirke. Dies ist in der Tat aber nicht der Fall. Wie unsere Versuche zeigen, bleibt der Agglutinationswert bei Zusatz von Kaninchenserum gleich. So bleibt noch eine andere Annahme übrig, daß das Agglutinoid durch Kaninchenserum abgelenkt wird und daß intakte Agglutinine mit Typhusbacillen oder Choleravibrionen in Verbindung kommen. Eine andere, direkt beweisende Versuchsanordnung dieser Agglutinoidablenkung durch Kaninchenserum zu finden, ist begreiflicherweise schwer, so daß wir hier die Frage noch offen lassen.

Schlußsätze.

1) Die Agglutinoidzone, welche entweder bei langem Stehen oder bei Einwirkung der Wärme im Typhuspferdeserum gebildet wird, verschwindet durch Zusatz von Normalkaninchenserum, und zwar beruht dies auf der Wirkung des Normalagglutinins.

2) Das Verschwinden der Agglutinoidzone geschieht allein durch Zusatz von Normalkaninchenserum, dagegen nicht durch Zusatz von Pferde-, Hunde-, Meerschweinchen-, Hühner- und Taubenserum.

3) Diese Wirkung des Kaninchensерums verschwindet durch 10 Minuten langes Erhitzen auf 56° C.

4) Die Agglutinoidzone von Typhuskaninchenserum verschwindet nicht durch Zusatz von Normalkaninchenserum.

4) Die Widerstandsfähigkeit der Agglutinine gegen Erhitzen ist verschieden bei verschiedenen Typhuspferdeseris.

6) Diese Verschiedenheit tritt auch bei demselben Serum auf, je nach der Verschiedenheit der zur Verdünnung des Serums gewählten Flüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung und destilliertes Wasser).

7) Das Verschwinden der Agglutinoidzone durch Zusatz von Normalkaninchenserum beruht nicht auf der komplementartigen Wirkung des Normalkaninchensерums, sondern auf der Ablenkung des Agglutinoides.

Literatur.

- 1) Joos, Centralbl. f. Bakt. etc. 1903.
- 2) Eisenberg und Volk, Zeitschr. f. Hyg. 1902.
- 3) Bail, Arch. f. Hyg. 1902.
- 4) Paltauf, Handb. f. pathog. Mikroorg. v. Kolle u. Wassermann.
- 5) Ōwada, Saikingaku-Zasshi. 1906. [Japanisch.]
- 6) Pick, Hofmeisters Beiträge. 1901.

Nachdruck verboten.

Beiträge zur Kenntnis der Hämagglutinine.

[Aus der medizinischen Klinik der Universität Würzburg (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. v. Leube).]

Von Dr. H. Lüdke, Assistenten der medizinischen Klinik.

(Fortsetzung.)

In einem weiteren Versuch einer Agglutination durch Menschenserum (von einer hochgradigen Tuberkulose gewonnen) zeigten sich ähnliche Verhältnisse: Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erhitzen auf 52° C war die Agglutinationsfähigkeit für Ochsenblut gänzlich verschwunden, Hammelblutkörperchen wurden nur noch spurweise agglomeriert, während Kaninchenerythrocyten erst nach Erwärmen bei 70° C nicht mehr zur Agglutination gebracht wurden. Ein anderes Menschenserum (von

einem Fall von mittelschwerer Tuberkulose) agglutinierte Kaninchenblutkörperchen im frischen Zustand, bevor die Entfärbung der Erythrocyten eintrat. Ochsenblutkörperchen wurden nur eben agglutiniert, während für Hammelblutkörperchen jede Agglutination fehlte. Menschenblutkörperchen (von einem Fall von Chorea minor stammend) wurden von diesem aktiven Menschenserum vollkommen agglutiniert. Durch $\frac{1}{2}$ -stündiges Erhitzen auf 52°C trat keine Änderung in den Agglutinationsverhältnissen auf. Erst bei 65°C war die Agglutinationsfähigkeit für Ochsenblut und Menschenblut völlig verschwunden, nur Kaninchenblutkörperchen wurden noch, allerdings erst nach 20 Minuten Einwirkungsdauer, agglutiniert.

Menschenserum, das von einem Fall von ausgesprochener Urämie gewonnen war, brachte bei 1:1 Kaninchenblutkörperchen fast sofort zur Lösung, nur am Rande des Hängetropfens waren Häufchen wahrnehmbar. Bei einer Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:5 war dicke Häufchenbildung zu konstatieren, erst nach Verlauf von 1 Stunde trat allmählich Entfärbung der Blutkörperchen ein.

Ähnlich wie Menschenserum wirkte eine Exsudatflüssigkeit (spez. Gew. von 1020), die von einem Pleuraexsudat einer tuberkulösen Person stammte. In Verdünnung 1:1 trat fast sofort Lysis ein, an den Schatten war jedoch eine vorausgegangene Häufchenbildung konstatierbar; in der Verdünnung 1:20 trat komplette Agglutination auf. Meerschweinchenblutkörperchen wurden dagegen bei 1:1 nach 5 Minuten exquisit agglutiniert; hier war die Lösung unvollständig. Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erwärmen auf $55\text{--}60^{\circ}\text{C}$ war für beide Blutkörperchenarten die Agglutination erhalten geblieben; nach Erhitzen auf $60\text{--}65^{\circ}\text{C}$ war die Agglutinationsfähigkeit für Kaninchenblut verschwunden, während Meerschweinchenblut noch vollkommen agglutiniert wurde.

Eine weitere Reihe von Untersuchungen beschäftigte sich damit, den Ursprung und das erste Auftreten der Hämagglutinine im Organismus zu verfolgen, um durch Vergleich mit analogen Hämolyseuntersuchungen einige Anhaltspunkte für unsere supponierte Annahme der Identität des Immunkörpers mit dem Agglutinin zu gewinnen. Nach übereinstimmenden Angaben verschiedener Autoren sollen Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen vornehmlich an der Produktion der bakteriolytischen Immunkörper (gegen Choleravibrionen, Typhusbacillen und die Bacillen der Hühnerseptikämie) beteiligt sein. Präzipitine sollen sich nach den Angaben von Kraus und Levaditi (8) bei intraperitonealen Seruminjektionen noch vor dem Nachweis im Blutstrom in der Extraktflüssigkeit des kleinen Netzes konstatieren lassen, ohne daß damit ein strikter Beweis für eine ausschließliche Produktion der Präzipitine in den Leukocyten des Epiploon erbracht wäre. Weitere, kürzlich erst von Kraus und Schiffmann (9) mitgeteilte Beobachtungen lehrten, daß in den verschiedensten Organextrakten von Kaninchen, die mit Pferdeserum behandelt waren, kein Gehalt an präzipitierender Substanz außer im Serum zu konstatieren war. Ebenso wenig konnte für die immerhin wahrscheinlich klingende Annahme, daß die Präzipitine (und Agglutinine) in Form von Profermenten in den Organen nachzuweisen seien, kein exakter, stichhaltiger Beweis erbracht werden. Auch nach Abtragung der Milz gelang es nicht bei präzipitinliefernden Kaninchen eine Beeinflussung der präzipitierenden Substanzen nachzuweisen. Diesen letzteren Versuchen stellen wir zwei ähnliche Beobachtungen gegenüber.

I. Kaninchen 84. Männliches, schwarz-weißes, 1450 g schweres Tier. Erhält 10 ccm einer 5-proz. Aufschwemmung von Hammelbluterythrocyten intravenös. Vor der Injektion war bei einer Verdünnung von 1:1 weder Agglutination der Hammelblutkörperchen noch Hämolyse durch das Kaninchenserum zu erzielen. 9 Tage nach der Einspritzung lösten noch 0,08 ccm des Serums 1 ccm einer 5-proz. Hammelblutaufschwemmung nach 2-stündiger Beobachtungsdauer fast vollständig auf. Der maximale Agglutinationstitre des inaktivierten Kaninchenserums betrug 1:200. 14 Tage nach der Injektion der Hammelerythrocyten wurde die Milz entfernt. Am 3. und 8. Tage nach der Milzexstirpation wurde bei vollkommenem Wohlbefinden des Tieres das Blutserum wiederum auf seine hämolytische und agglutinierende Fähigkeit geprüft. Hämolyse trat noch bei Zusatz von 0,2 ccm an beiden Untersuchungsterminen ein, 0,1 ccm Zusatz bewirkte nur schwache Lösung; Agglutination trat am 3. Tage nach erfolgter Milzabtragung noch in einer Verdünnung von 1:80 ein, am 8. Tage agglutinierte das Serum noch bei 1:100.

II. Kaninchen 52. Weibliches, mittelkräftiges, weiß-rotes Tier von 1325 g. Erhält intraperitoneal ca. 8 ccm defibriniertes Hammelblut. Am 14. Tage nach der Injektion lösten 0,1 ccm des Serums 1 ccm einer 5-proz. Hammelblutaufschwemmung noch völlig auf, bei weiteren, niedrigeren Serumzusätzen (0,08 und 0,05 ccm) war nur ein stärkerer Hämoglobinaustritt nach 2 Stunden Beobachtungszeit im Thermostaten wahrzunehmen. Agglutiniert wurden Hammelblutkörperchen noch in einer Verdünnung von 1:66; bei 1:100 trat nur minimale Häufchenbildung in Erscheinung. 17 Tage nach der Einspritzung erfolgte die Milzexstirpation. Am 5. Tage nach derselben betrug die Agglutinationskraft des Serums des Kaninchens noch 1:50, während erst bei 0,5 ccm Serumzusatz die vollständige Lösung der Hammelerythrocyten eintrat, bei 0,3 ccm die Lösung nicht vollständig war und bei 0,1 ccm nur stärkerer Blutfarbstoffaustritt zu konstatieren war.

Nach diesen beiden Versuchen kamen wir zu dem Ergebnis, daß die Milzexstirpation auf die Produktion von Hämolsinen wie Häm-agglutininen keinen irgendwie erheblichen Einfluß hat; die Einbuße der hämolytischen wie die der hämagglutinierenden Fähigkeit war in beiden Fällen nur geringfügig und wahrscheinlich nur auf eine Schwächung des Allgemeinzustandes der Tiere nach der Operation zurückzuführen. Diese geringfügige Verminderung der Hämolsine und Hämagglutinine erfolgte in beiden Fällen in annähernd proportionalem Verhältnis, ohne daß eine Schlußfolgerung auf eine Verwandtschaft resp. Identität beider Reaktionskörper damit zulässig erschiene.

Kraus und Schiffmann schlossen aus ihren Untersuchungen, daß die Präzipitine wie Agglutinine sich nicht in den Organen bildeten, sondern im Gefäßsystem entstehen mußten. Zur Sicherstellung dieser Annahme führten sie bei immunisierten Tieren Aderlässe aus, um danach den Gehalt an Präzipitinen und Agglutininen in Organextrakten und Serum zu bestimmen. Wiederum vermochten sie nur ein Sinken des Gehalts an präzipitierenden Substanzen zu konstatieren, ohne dabei den Formelementen des Blutes einen wesentlichen Anteil an der Produktion der Präzipitine vindizieren zu können. Eigene Versuche erstreckten sich auf zwei mit Hammelblut injizierte Kaninchen.

I. Kaninchen No. 42. Weißgrau, männlich, 2720 g schwer. Erhält 12 ccm frisches, defibriniertes Hammelblut intravenös. Vor der Injektion war keine Hämolyse und Agglutination des Hammelblutes durch das

Kaninchenserum zu konstatieren. Nach 5 Tagen lösten 0,05 ccm Serum 1 ccm einer 5-proz. Hammelblutaufschwemmung noch vollständig auf; eine Verdünnung des Serums von 1 : 80 brachte die Hammelblutkörperchen noch zu fast völliger Verklumpung. Am 7. Tage nach der Injektion wurden dem Kaninchen ca. 40 ccm Blut aus der linken Carotis entzogen. Am Tage darauf agglutinierte das Serum die Hammelblutkörperchen noch in einer Verdünnung von 1 : 100 gut, während, wie vor dem Aderlasse, 0,05 ccm Serum die Hammelblutkörperchen zur Lösung brachten.

Die hämolytische wie hämagglutinierende Fähigkeit des Serums war also nach einem starken Aderlaß so gut wie unverändert geblieben.

II. Kaninchen No. 48. Schwarz, weiblich, 2520 g schwer. Erhält ca. 10 ccm frisches, geschlagenes Hammelblut subkutan. Vor der Injektion weder Hämolyse noch Hämagglutination nachweisbar. 18 Tage nach der Einspritzung lösten 0,1 ccm Serum 1 ccm einer 5-proz. Hammelblutaufschwemmung noch völlig auf, bei 0,05 ccm Zusatz war nur schwächere Lösung zu konstatieren. In einer Verdünnung von 1 : 100 erfolgte eine starke, nicht vollständige Häufchenbildung der Hammelblutkörperchen. 20 Tage nach der Injektion erster Aderlaß: 40 ccm aus der linken Carotis. Am 2. Tage nach diesem Aderlaß war die hämolytische und hämagglutinierende Fähigkeit des Serums vollkommen unverändert geblieben. 4 Wochen nach der Injektion erfolgte ein zweiter Aderlaß: 30 ccm aus der rechten Carotis. Danach war, am Tage nach dem Aderlaß untersucht, die hämagglutinierende Qualität des Kaninchenserums auf 1 : 66 gesunken, Hämolyse trat noch bei 0,1 ccm Zusatz vollkommen, bei 0,08 ccm in schwächerem Grade auf.

Auch in diesem Versuche war die hämolytische wie hämagglutinierende Fähigkeit des Serums nicht wesentlich verändert.

Ueber die Regenerationsfähigkeit der Hämolsine waren von mir (10) bereits früher Untersuchungen angestellt worden, die zu dem Ergebnis führten, daß nach starken Aderlässen im allgemeinen keine Abnahmen im Gehalt an hämolytischen Immunkörpern im Blute der injizierten Tiere zu konstatieren waren. Nach 24—48 Stunden war die hämolytische Kraft dieselbe geblieben wie vor dem Aderlaß. Ebenso wie die hämolytische Fähigkeit eines Immunserums waren nach diesen letzten Untersuchungen auch die Hämagglutinine in fast vollständiger Wirkungskraft nach stärkerem Aderlaß erhalten geblieben. Wenn — meist wohl nur vorübergehende — Abnahmen in der hämagglutinierenden Fähigkeit des Serums zu verzeichnen waren, so beruhte diese Abnahme mehr auf der allgemeinen Schwächung der Agglutinine produzierenden Zellkomplexe, als in einer dauernden Schädigung der die Abstoßung der Hämagglutinine besorgenden spezifischen Zellen, die nach meinen Versuchen ebenso wie die die Hämolsine produzierenden Zellen ihre Bildungsfähigkeit vollständig bewahrt hatten. — Wir glauben jedoch nicht, nach diesen Versuchen bindende Schlüsse auf eine Identität der hämolytischen Ambozeptoren und der Hämagglutinine ziehen zu dürfen.

In weiteren Untersuchungen fanden Kraus und Schiffmann in den hämatopoetischen Organen bei immunisierten Tieren nur einen geringen Gehalt an Bakterienagglutininen im Vergleich zu den hohen Titrewerten des Serums; immerhin wurde jedoch, besonders im Knochenmark, in geringerer Konzentration auch in der Milz und in Lymphdrüsen, ein gewisser Gehalt an Agglutininen angetroffen, der allerdings von den Werten im Serum übertroffen wurde.

Ähnliche Verhältnisse für die Hämagglutinine fand Sick. Die

Preßsäfte und Extrakte der zerriebenen Organe wiesen sämtlich agglutinierende Fähigkeit auf das zur Vorbehandlung gewählte Blut auf, blieben jedoch in ihrer Wirksamkeit hinter dem Blutserum zurück.

Wir haben diese Untersuchungen nicht nachgeprüft, da wir an der Möglichkeit, vollkommen blutfrei gewonnene Organextrakte speziell hämatopoetischer Organe wie der Milz zu erhalten, zweifeln. Uebrigens bleibt noch die Möglichkeit offen, daß den Organen erst durch das strömende Blut die agglutinierende Fähigkeit übertragen werden könnte.

Kraus und Schiffmann prüften weiter nach Injektionen von agglutinierendem Serum den Agglutiningehalt von Organextrakten wie des Blutserums der nach der Injektion entbluteten Tiere. Sie fanden dabei, daß in den Extrakten der hämatopoetischen Organe eine immerhin beträchtliche Menge agglutinierender Substanzen nachzuweisen war, die jedoch vom Gehalt der im Serum befindlichen Agglutinine wesentlich übertroffen wurde. Eigene Untersuchungen mit inaktiviertem, Ochsenblut lösendem Kaninchenserum, das in größeren Mengen wieder frischen Tieren intravenös einverleibt wurde, führten zu ähnlichen Ergebnissen: 3 und 4 Tage nach erfolgter Injektion erwies sich der Extrakt von Milz und Knochenmark agglutinierend, während im Serum stets die 10–20fache Menge an Agglutinin zu konstatieren war. Nach Kraus' und Schiffmanns Untersuchungen war vom 11. Tage das Agglutinin sowohl aus den Organen wie aus dem Blutserum verschwunden.

Doch bleibt unseres Erachtens auch nach diesen Untersuchungen noch die Möglichkeit bestehen, daß die Agglutinine, die in den Organextrakten nachzuweisen waren, durch das Blut den Organen gewissermaßen imprägniert sein konnten, auch wenn vollkommen blutfrei erhaltene Extrakte gewonnen waren.

Wir können also die Bildungsstätte der Hämagglutinine ebensowenig mit Sicherheit angeben, wie frühere Versuche, die Ursprungsstätten anderer Antikörper zu präzisieren, der absoluten Sicherheit entbehren. Möglich erscheint uns nur die Annahme, daß auch die Hämagglutinine in Analogie mit den Präzipitinen und Bakterienagglutininen nach den Untersuchungen von Kraus und Schiffmann in den Gefäßbahnen selbst entstehen. Allerdings waren Beziehungen zwischen dem Gehalt der Agglutinine im Blute und den hämatopoetischen Organen in dem Sinne zu konstatieren, daß der Gehalt in den Organextrakten gewöhnlich weit niedriger war wie der des Serums. Die Versuche, den Organzellen die Produktion von Antikörpern zu vindizieren, müssen jedoch an der Tatsache scheitern, daß die im Blute entstandenen Reaktionselemente den Zellen diese Fähigkeit mitteilen könnten. Nach unseren Untersuchungen waren hämolytische Immunkörper nach der Injektion der Erythrocyten nicht zuerst in Milz und Knochenmark nachweisbar; sondern gleichzeitig mit dem Nachweis im Blutserum waren in weit geringerer Quantität auch in den Organextrakten von Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark schwach hämolytisch wirksame Ambozeptoren nachweisbar, die nach Verlauf weniger Tage wieder verschwunden waren.

Die Annahme von Kraus und Schiffmann, daß sehr wahrscheinlich den Gefäßendothelien der Hauptanteil an der Produktion der agglutinierenden Substanzen zuzusprechen sei, konnte nur mit Ausschluß der Formelemente des Blutes gemacht werden. Die entsprechenden Untersuchungen erwiesen danach auch, daß weder die Leukocyten noch die Erythrocyten an der Produktion der Agglutinine beteiligt waren. Vor allem bewiesen die Versuche, die bei wiederholten, intensiveren

Aderlassen keine irgendwie erhebliche Einbuße der Agglutinine fanden, daß nicht den Formelementen des Blutes die Produktion von Agglutininen anheimfällt. Unsere diesbezüglichen Versuche mit Hämagglutininen ergaben die gleichen Resultate.

Wir haben uns im Verlaufe dieser Untersuchungen über die Hämagglutination in der Hauptsache der Frage nach der Identität des hämolytischen Immunkörpers mit dem Hämagglutinin näherzukommen bemüht. Die Versuche einer Lösung der Frage nach der Identität des Immunkörpers mit dem Agglutinin schienen uns bei roten Blutkörperchen leichter anzustellen zu sein als bei Bakterien, wo die Identität des bakteriolytischen Immunkörpers mit dem Bakterienagglutinin bisher, abgesehen von sehr wenigen bejahenden Stimmen, vollkommen negiert wurde.

Der Vorgang der Agglutination wie der Lyse von Erythrocyten läßt sich mikroskopisch wesentlich bequemer verfolgen wie die Phänomene der Agglutination und Lyse von Bakterien; sämtliche Phasen, von eben beginnender Agglutination bis zur vollständigen Zusammenballung der roten Blutkörperchen, von kurz einsetzender Agglutination und rasch nachfolgender Hämolyse lassen sich an den unbeweglichen größeren Objekten, wie den Erythrocyten, deutlich überschauen.

Nach dem Vorgang v. Baumgartens trennen wir die Erythrocytolysen, komplette Auflösung der Stromata der roten Blutkörperchen, wie diese durch Aether, Chloroform, Aqua destillata, Gallensäuren etc. veranlaßt wird, von der Exosmose des Hämoglobins in die umgebende Flüssigkeit, der eigentlichen Hämolyse. Bei der Erythrocytolysen durch Gallensäuren z. B. verschwinden die Erythrocyten differenter Tierspecies nach einer durch den Verdünnungsgrad dieser Salze bestimmbaren Phase der Resistenz blitzschnell in der umgebenden Flüssigkeit, ohne eine Spur zu hinterlassen; bei der Hämolyse durch normales Serum wie Immunsera finden wir die biologischen Phänomene der Agglutination und Lysis je nach dem Wirkungsgrad des betreffenden Serums ausgeprägt, ohne daß eine vollständige Zerstörung der Erythrocyten, wie das Zurückbleiben der Stromata zeigt, stattfindet. Die näheren Details der mikroskopischen Bilder, die sich bei hämolytischen Vorgängen an den Erythrocyten zeigen, bestehen in Form- und Volumänderungen. Das gewöhnliche Bild der Hämolyse ist, daß die Blutkörperchen zunächst Stechapfelformen annehmen, stark an Volumen abnehmen und danach wieder aufquellen, völlig runde Formen erhalten, woran sich stets die Exosmose des Hämoglobins anschließt. Bisweilen, bei stark ausgeprägter hämolytischer Eigenschaft, sind, was schon v. Baumgarten konstatierte, sofort Quellung und anschließende Entfärbung zu beobachten.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber die Anwendung des Streptokokkenimpfstoffes bei Scharlach.

[Aus dem St. Petersburger städtischen Kinderhospital (Direktor: Prof. D. A. Ssokoloff).]

Von Dr. S. J. Zlatogoroff, Privatdozent an der militärmediz. Akademie.

(Schluß.)

In Anbetracht dessen, daß unsere Beobachtungen in den verschiedenen Abteilungen des Hospitals verschiedenes Material zur Beantwortung dieser Frage gegeben haben, wollen wir sie einzeln einer Betrachtung unterwerfen.

Beobachtungen an einem gesunden Menschen, sowie in den Kasernen des Dienstpersonals.

1) Ein ganz gesunder 14-jähriger Junge, W. T., wurde am 9. Januar mit 0,7 ccm Vaccin unter die Haut des Oberschenkels geimpft. Temperatur am Tage der Impfung abends 37,2°, am nächsten Tage 37,1—36,6°. Keine örtliche Reaktion. Der Junge wurde 3 Wochen lang beobachtet und nicht die geringsten Abweichungen von der Norm gefunden. Auch der diverse Male untersuchte Harn war normal.

2) Im November 1905 erkrankte ein Kind in den Kasernen des Dienstpersonals an Scharlach. Sofort wurde sämtlichen Bewohnern der Kaserne allgemeine Impfung vorgeschlagen. 14 Mann gingen darauf ein, zwei Familien jedoch, darunter die eines Tischlers mit 9 Kindern, refüsierten den Vorschlag. Nach 3 Wochen erkrankte ein Kind des Tischlers an Scharlach, worauf auch alle übrigen Einwohner sich einer Impfung unterwarfen. Im ganzen wurden 28 Mann geimpft, alle nur einmal, wobei in keinem einzigen Falle nach der Impfung ausgesprochene scharlachähnliche Erscheinungen konstatiert werden konnten. Temperaturreaktion war in vielen Fällen bemerkbar, doch wurde die Körperwärme leider nicht gemessen.

Sonst war von den mit Streptokokkenvaccin Geimpften nicht einer an Scharlach erkrankt.

Beobachtungen in der therapeutischen Abteilung.

1) In einer der großen Kammern dieser Abteilung wurde am 11. Januar ein Scharlachfall konstatiert, welchem am 13. Januar ein zweiter folgte. Am 14. Januar wurden 11 Kinder, die hauptsächlich an katarrhalischer Pneumonie, sowie Tuberkulose krank lagen, geimpft. (Alter der Kinder: 1 Jahr 2 Mon., 3 Jahre 5 Mon., 1 Jahr 2 Mon., 13 Jahre, 6 Jahre 6 Mon., 10 Jahre, 12 Jahre, 2 Jahre, 2 Jahre und 12 Jahre.) Bei der an Enterocolitis leidenden B. B. stieg die Temperatur 2 Tage nach der Impfung (0,5 ccm) bis 39,4° und zugleich zeigte sich verschiedenartige Rötung im Schlunde (Angina catarrhalis), die nach Verlauf eines Tages verschwand. Nach 5 Tagen jedoch wurde charakteristische Schilferbildung bemerkt und die Kranke daraufhin in die Abteilung für ansteckende Krankheiten übergeführt. Bei den 10 übrigen geimpften Kindern wurde außer unbedeutender örtlicher Reaktion und Temperaturerhöhung weder Angina, noch Ausschlag, noch Schilferbildung bemerkt.

Das Kind, welches nach der Impfung von Scharlach befallen wurde, erkrankte 3 Tage nach der Entfernung eines scharlachkranken Kindes,

neben dem es gelegen hatte, woher wir glauben, genügenden Grund für die Annahme zu haben, daß es sich während der Impfung in der Inkubationsperiode befand.

2) In der Kammer für Keuchhustenkranke zeigte sich am 13. Januar ein Scharlachfall. Am 14. Januar wurden 4 Patienten (im Alter von 2 Jahren, 1 Jahr 6 Mon., 4 Jahren und 7 Jahren) geimpft.

Die Impfung hatte nur unbedeutende Reaktion zur Folge und keines der geimpften Kinder erkrankte an Scharlach.

3) Am 19. Januar wurde in der kleinen Kammer der Mädchenabteilung Scharlach konstatiert. Am 20. Januar wurden sämtlichen 3 sich dort befindenden Kindern Streptokokken eingeimpft. Keines derselben erkrankte an Scharlach.

Beobachtungen in der chirurgischen Abteilung.

1) Am 1. November 1905 erkrankte die 7-jährige D. D. in der großen Kammer an Scharlach. An demselben Tage wurden sämtliche 13 Patienten dieser Kammer geimpft. Die meisten Kranken litten an Knochen- und Gelenktuberkulose. Die Impfung wurde einmal vorgenommen und hatte bei 11 Patienten weder örtliche noch allgemeine Reaktion zur Folge. Bei einem Kinde war örtliche Reaktion wahrnehmbar, wobei die Temperatur auf $38,1^{\circ}$ stieg und sich im Laufe eines Tages auf dieser Höhe hielt.

Bei keinem der geimpften Patienten konnten irgendwelche Scharlacherscheinungen konstatiert werden.

2) Am 5. Februar zeigte sich in der Knabenabteilung ein Scharlachfall. Am 6. Februar impfte ich sämtlichen 46 Patienten Scharlachvaccin ein. Nur zwei geschwächte Tuberkulöse, einer mit Palatum fissum, der andere $1\frac{1}{2}$ -jährige mit Meningocele, wurden der Operation nicht unterworfen. Die Geimpften befanden sich im Alter von 1—13 Jahren und erhielten Dosen von 0,2—0,6 ccm. Sie wurden in 6 apparten Kammern untergebracht. Von den 46 hatten 4 bereits früher den Scharlach durchgemacht.

Die der Impfung folgende örtliche Reaktion war nur bei 2 bedeutend, allgemeine Temperaturreaktion nur bei 7 Kindern.

Bei einem an Coxitis leidenden Jungen zeigte sich 2 Tage nach der Impfung Hyperämie des Schlundes, die 1 Tag anhielt, ohne von Temperaturerhöhung begleitet zu werden.

Alle übrigen Geimpften zeigten keine Scharlacherscheinungen.

Beobachtungen in der Abteilung für ansteckende Kranke.

Die Impfungen wurden nur an Diphtheritiskranken, die gemeinsam in einem Pavillon untergebracht waren, vorgenommen.

Am Eintrittstage des Kranken (oder in seltenen Fällen am darauffolgenden Tage) wurde der Streptokokkenimpfstoff unter die Haut des Oberschenkels gespritzt, was nach Verlauf einer Woche wiederholt wurde. Sämtliche Anginen (mit wenigen Ausnahmen) wurden bakteriologisch untersucht und Antidiphtheritisserum kam in großem Maßstabe zur Verwendung.

An dieser Stelle veröffentlichen wir nur die in die Zeit vom 3. Dezember bis zum 25. Januar fallenden Beobachtungen.

In dieser Periode wurden 425 Kinder geimpft, von diesen 114 je zweimal.

Die Temperatur stieg nur in seltenen Fällen nach der Impfung, sondern blieb meist normal. Die örtliche Reaktion bereitete bei strenger

Beobachtung aseptischer Maßregeln nur wenig Unannehmlichkeiten. Da die Impfung an sämtlichen in der Baracke liegenden Kranken vorgenommen wurde, d. h. also an Diphtheritiskranken, die verschieden schwerer befallen waren, so fanden sich in der Zahl der Geimpften auch solche Patienten, die später der Krankheit unterlagen.

Es fragte sich nun, ob nicht vielleicht die Streptokokkenimpfung eine Verschlimmerung im Verlaufe schwerer Diphtheritisfälle zur Folge hat und dadurch zur Todesursache wurde.

Diese wenig wahrscheinliche Annahme jedoch konnte durch Zahlen widerlegt werden.

Von 425 geimpften Patienten starben an Diphtheritis in der Periode vom 3. Dezember bis zum 25. Januar 18 Personen. Von den 112 nicht geimpften starben in derselben Zeit (Dezember) 10.

Im Laufe des Novembers, als wir die Impfungen noch nicht begonnen hatten, starben von 310 Diphtheritiskranken 26. Es kann also keine Rede von etwaiger Verschlimmerung des Krankheitsverlaufes infolge der vorgenommenen Impfung sein.

Da im Diphtheritis pavillon oft Fälle mit nachfolgendem Scharlach auftraten, so war es interessant, in solchen Fällen die Wirkung des Streptokokkenimpfstoffes zu studieren.

Dabei wurde die Beobachtung gemacht, daß bei einigen Patienten 2 oder mehr Tage nach der Vaccination auf dem Körper kleinpunktierter, erythematöser, an Scharlach erinnernder Ausschlag auftrat. Zugleich zeigte sich katarrhalische Angina mit kurz andauernder unbedeutender Temperaturerhöhung oder ohne dieselbe. Der Ausschlag verschwand in vielen Fällen schon nach Verlauf von 24–48 Stunden. Sehr selten wurde nach 24 Stunden erythematöser Ausschlag anderen, nicht scharlachartigen Charakters beobachtet.

Von allen 425 Geimpften zeigte sich bei 62 (also 14 Proz.) Scharlachausschlag. Von diesen letzteren starben 10 (= 16 Proz.).

Wir wollen nun sehen, was den Tod dieser 10 Patienten verursacht hatte und ob nicht der Impfstoff schädlichen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit ausgeübt hatte. Von den Verstorbenen waren 2 scheinbar in der Prodromalperiode scharlachkrank gewesen, da der Loefflersche Bacillus nicht gefunden wurde und der Ausschlag sich bereits 1 oder 2 Tage nach der Impfung zeigte. Der Tod dieser Kranken trat am 10. resp. 29. Tage an Pneumonie und Nephritis ein.

Die anderen 8 Patienten hatten die Diphtheritis in sehr schwerer Form und der Tod mußte auf diesen Grundprozeß zurückgeführt werden. Die Kranken starben am 9., 14., 12., 41., 3., 6., 10. und 19. Tage nach dem Eintritt ins Hospital.

Wenn wir nun die nicht Geimpften und die früher an Scharlach nach vorausgegangener Diphtherie Verstorbenen zum Vergleich heranziehen, so finden wir dieselben Todesursachen und dieselbe Krankheitsdauer vor.

Was die Häufigkeit des Auftretens von Scharlachausschlag bei nicht geimpften Diphtheriekranken anbetrifft, so war ein Vergleich nicht möglich, da uns im Dezember und Januar nur sehr wenige nicht geimpfte Diphtheriekranken zur Verfügung standen.

Wenn wir jedoch die in früheren Monaten gemachten Beobachtungen heranziehen, so erhalten wir den Eindruck, daß derartige Ausschlag bei Geimpften öfter eintritt.

Im ganzen standen mir für den November und einen Teil des De-

zember 44 Scharlachfälle nach vorhergehender Diphtheritis ohne Streptokokkenimpfung zur Verfügung.

Vergleichen wir nun diese Fälle mit den 63 Fällen von Scharlachausschlag bei geimpften Diphtheritiskranken und lassen wir dabei nicht außer acht, daß solch ein Vergleich von Daten aus verschiedenen Perioden keine absolute, sondern nur relative Bedeutung haben kann.

Tabelle I.

Scharlachausschlag bei geimpften Diphtheriekranken.

Von 63 Patienten zeigte sich der Ausschlag:

Tag nach der Impfung	Tag nach dem Eintritt ins Hospital
1. bei 25 Personen (3 fraglich)	11.
2. „ 22 „ (2 „)	22.
3. „ 6 „	5.
4. „ 3 „	10.
5. „ 1 „	4.
später „ 6 „ nach Ablauf v. 5 Tagen	7. 18 Proz.
	11. 82 Proz.

Scharlachausschlag bei nicht geimpften Diphtheriekranken.

Von 44 Patienten zeigte sich Scharlach:

1. Tag nach der Impfung bei 3 Personen	im Laufe von
2. „ „ „ „ 6 „	5 Tagen bei
3. „ „ „ „ 5 „	26 Personen
4. „ „ „ „ 5 „	= 58 Proz.
5. „ „ „ „ 7 „	
nach dem 5. Tage „ 18 „	= 42 Proz.

Tabelle II.

	In leichter Form	In mittlerer Form	In schwerer Form	Es verstarben
Von 62 geimpften Diphtheriekranken zeigte sich Scharlachausschlag bei	38 (61 Proz.)	14 (21 Proz.)	10 (16 Proz.)	10 (16 Proz.)
Von 44 nicht geimpften Diphtheriekranken bei	16 (36 Proz.)	13 (29 Proz.)	15 (34 Proz.)	13 (29 Proz.)

Bei der Durchsicht der Tabellen fällt vor allem der Umstand in die Augen, daß sich der Ausschlag bei geimpften Patienten meist in den ersten Tagen nach der Operation zeigt, auf diese Periode entfallen 93 Proz., 82,4 Proz. auf die 2 ersten Tage.

Im Vergleich mit den nicht Geimpften tritt dieser Umstand noch schärfer hervor: Während sich bei den geimpften Kranken der Ausschlag meist in den ersten Tagen nach Eintritt ins Hospital zeigte, wurde solches bei nicht geimpften erst nach Verlauf von einigen Tagen beobachtet.

Man gewinnt unwillkürlich den Eindruck, daß das frühere Auftreten des Ausschlags der Impfung zuzuschreiben ist.

Bevor wir auf diesen Zusammenhang eingehen, müssen wir eine Antwort auf die Frage über den Charakter des Ausschlags suchen, d. h. feststellen, ob er ein echter Scharlachausschlag oder nur ein scharlachähnlicher ist. Für die Ansicht, daß der Ausschlag, der in den ersten Tagen nach der Impfung auftritt, meist echter Scharlachausschlag war, spricht der weitere Verlauf der Krankheit mit ihren charakteristischen Komplikationen (Nephritis, Otitis). Auch der Umstand, daß ein großer Teil der Ausschlagfälle nur von kurzer Dauer war und nicht von Temperaturerhöhung begleitet wurde, spricht nicht gegen Scharlach, da be-

kanntlich der Verlauf dieses Leidens sehr verschiedenartig sein kann. Eines aber konnte konstatiert werden, daß nämlich bei geimpften Kranken scharlachartiger Ausschlag öfter in leichter Form auftritt als bei nicht geimpften (vergl. Tabelle II) und daß bei ersteren schwere Krankheitsfälle verhältnismäßig selten sind.

Vielleicht aber ist dieser Ausschlag nur „toxischer“ Natur? In diesem Falle hätten wir ein mächtiges Hilfsmittel zur Lösung der Frage über die Aetiologie des Scharlachs. Wenn es festgestellt wäre, daß der Streptococcus-Impfstoff im stande ist, echten Scharlachausschlag, Angina und Schelferbildung hervorzurufen, so wäre die Frage über die Rolle dieses Mikroorganismus gelöst. Doch wird diese Voraussetzung durch einen Umstand umgestürzt. Wie wir oben gesehen haben, gab die Streptokokkenimpfung bei nicht Diphtheriekranken keinen derartigen Ausschlag, oder es machte sich ein Krankheitsprozeß bemerkbar (Angina), der eher auf eine vor der Impfung stattgefundene Scharlachinfektion hinwies.

Doch weisen einige Daten darauf hin, daß in gewissen Fällen (wenn nicht sogar in allen) der Ausschlag toxischer Natur war, da einige Patienten 7—12 Tage nach überstandenem, durch die Impfung hervorgerufenem Ausschlag an echtem Scharlach erkrankten (Ausschlag, Angina mit nachfolgender Nephritis). Wir sehen somit, daß zur Zeit eine Lösung dieser Frage noch nicht möglich ist, nichtsdestoweniger unterliegt es keinem Zweifel, daß die Streptokokkenimpfung bei Diphtheritiskranken scharlachartigen Ausschlag hervorrief, dem nach 10—15 Tagen in einigen Fällen ein neuer, ebenso gearteter Ausschlag folgte.

Die Streptokokkenimpfung gab dem Organismus quasi einen Stoß, vielleicht dank der Anwesenheit von Streptokokken im Patienten, die eine Kombination hervorriefen, welche Scharlach zur Folge hatte.

Diejenigen Scharlachfälle, die sich 3—5 Tage nach der Impfung zeigten, können kaum dieser letzteren zugeschrieben werden, sondern müssen eher als selbständige, mit der Impfung nicht in Zusammenhang stehende Fälle angesehen werden.

Wenn wir die Inkubationsperiode bei Scharlach im Mittel gleich 5 Tagen annehmen und dasselbe auch für die Wirkung der Vaccine gelten lassen, so wäre es zu verstehen, woher nach Verlauf von 5 Tagen bei den Geimpften im Gegensatz zu den nicht Geimpften so selten Erkrankungen bemerkt wurden. Hiermit berühren wir bereits die Frage über die Wirksamkeit der Impfung.

Wir verfügen noch über ein zu geringes Material, um endgültige Antwort auf diese Frage geben zu können, um so mehr als nur ein geringer Teil der an Scharlach Erkrankten 2mal geimpft werden konnten, da die Patienten entweder früher das Hospital verließen oder aber sich bei ihnen der Ausschlag bereits in den ersten Tagen nach der Impfung zeigte.

Wenn wir jedoch den leichten Verlauf des Scharlachs bei denjenigen Kranken, die 5 Tage nach der ersten Impfung oder erst nach der zweiten Impfung erkrankten, in Betracht ziehen und zugleich beachten, wie günstig die Impfung scheinbar in der Abteilung für nicht ansteckende Krankheiten ausfiel, können wir die Hoffnung aussprechen, daß der Streptokokkenimpfstoff bei wiederholter Anwendung wirklichen Nutzen bringen könnte.

Zum Schlusse muß ich bemerken, daß bei Anwendung strenger aseptischer Maßregeln die Streptokokkenvaccine ein absolut ungefähr-

liches¹⁾ Mittel darstellt, und es sehr wünschenswert wäre, wenn meine Kollegen diesem Impfstoff Aufmerksamkeit schenken wollten und den Versuch machen würden, an geeignetem Materiale zu studieren, ob durch die Anwendung des Streptokokkenimpfstoffes, wenn auch nicht direkt dem Scharlach, so doch wenigstens seinen vielfachen gefährlichen Komplikationen nicht vorgebeugt werden könnte.

Nachdruck verboten.

Weiteres über die Behandlung der Wut mittels Radiumstrahlen und über den Mechanismus ihrer Wirkung¹⁾.

3. vorläufige Mitteilung.

Von Prof. Guido Tizzoni und Dr. Alessandro Bongiovanni.

Übersetzt von Dr. Kurt Tautz-Berlin.

(Schluß.)

In der Tat war es ihm möglich, bei Benutzung unserer eigenen Apparate in der von uns bei den Tieren angewandten Versuchsanordnung zu zeigen, daß die Ablenkung der Strahlen senkrecht zu der durch die Pole gehenden Ebene stattfindet; wenn sich nämlich der Beobachter so vor den Magneten stellt, daß der Nordpol zu seiner Linken und der Südpol zu seiner Rechten liegt, so laufen die α - und β -Strahlen von hinten nach vorn resp. von vorn nach hinten.

So waren wir sicher, daß die α - und β -Strahlen senkrecht zum magnetischen Felde abgelenkt werden würden, während die γ -Strahlen ungestört ihren Weg verfolgen und nur auf den Teil (Auge) stoßen würden, auf den das Radium appliziert worden war.

Zum Schlusse wandte man in einer Serie von Kontrollversuchen nur den Armetschen Apparat, aber mit einfachem Glimmerschirm, an, um zum Vergleiche mit den vorhergehenden Experimenten die Wirkungen aller dreier, α -, β - und γ -Strahlen zusammen zu beobachten.

Die Wirkung der Radiumstrahlen, welche nicht durch den Aluminiumschirm zurückgehalten oder von dem Magneten abgelenkt worden waren ($\beta + \gamma - \alpha$; $\gamma - \alpha + \beta$), wurde mittels der Methode der gleichzeitigen Applikation untersucht; man begann nämlich mit der Radiumanwendung gleich nach der subduralen Injektion von fixem Virus, das mit Bouillon im Verhältnis von 1—2 Proz. verdünnt war, und setzte sie 8 Stunden hintereinander fort. Nur in einem Falle, in dem wir allein mit den γ -Strahlen operierten, gingen wir von dieser Regel ab. Da nämlich die Tiere fest aufgebunden werden mußten und wir jegliche Störung durch eine zu lange Immobilisierung bei ihnen vermeiden wollten, hielten wir es für besser, an Stelle der 8 Stunden langen Applikation des Mittels 8 einzelne Sitzungen von nur 1 Stunde Dauer an 8 aufeinanderfolgenden Tagen vorzunehmen, und zwar begannen wir damit sofort nach der subduralen Infektion.

Uebrigens wollen wir gleich erklären, daß diese Modifikation, zu der

¹⁾ Die Vaccine wurde von mir im Laboratorium geprüft, erwies sich als ganz steril und rief bei Kaninchen keine Erscheinungen, außer unbedeutender Temperatursteigerung, hervor.

wir durch die technischen Bedingungen des Experimentes gezwungen waren, keine nennenswerte Differenz in den Resultaten zur Folge haben mußte. Wir waren vielmehr durch den Versuch belehrt worden, daß die Einteilung der Behandlung in acht 1-stündige Sitzungen immer sicherere Erfolge als eine Applikation in einer Sitzung von 8 Stunden Dauer aufzuweisen hatte.

In der Tat wurde ein Tier mittels eines Radiumpräparates von ziemlich geringem Werte (10 000 R. E.) am Leben erhalten, wenn man es sofort nach der subduralen Injektion 1 Stunde lang applizierte und diese Behandlung an den 7 folgenden Tagen je 1 Stunde lang wiederholte. Nahm man jedoch diese Prozedur unter den gleichen Bedingungen nur in einer einzigen Sitzung vor, so starb das Tier an Wut 53 Tage nach der künstlichen Infektion, allerdings immer noch 46 Tage später als das Kontrolltier¹⁾.

Bevor wir nun aber über die Resultate dieser Versuche berichten, bei denen immer das ganz starke Radiumpräparat (100 000 R. E.) angewendet worden war, fühlen wir uns zu einigen Erklärungen verpflichtet.

Bei den vorliegenden Untersuchungen haben wir nicht — und konnten es auch nicht — den Anspruch erhoben, eine vollkommene Trennung der in Rede stehenden Strahlen erreicht zu haben; denn wir wußten ja, daß, wenn einige Medien, wie z. B. der oben erwähnte Aluminiumschirm, die α -Strahlen vollkommen abfangen, sie auch einen großen Teil der anderen Strahlen absorbieren, so daß diese nur in geringerer Menge zu dem den Strahlungen ausgesetzten Teile gelangen können.

So machte es auch schon die Versuchsanordnung selbst sehr schwierig, den Magneten konstant in der gewünschten Lage zum Radium zu halten, so daß man in manchen Momenten eine weniger vollkommene Ablenkung der α - und β -Strahlen annehmen konnte.

Wir konnten daher bei diesen Untersuchungen nicht so exakte und präzise Resultate beanspruchen, wie man sie bei chemischer Trennung von gemischten oder kombinierten Körpern erhalten kann, sondern wir mußten uns mit der einfachen Feststellung der Tatsache begnügen, daß die Anschaltung gewisser Strahlen den Grad der Heilwirkung bei der Wut sehr beeinflusst.

Nach diesen Erklärungen lassen wir die Resultate folgen, die wir bei den angegebenen Untersuchungen erhalten haben.

1. Wirkung aller dreier Strahlen (α , β und γ) zusammen.

An 3 Tieren wurde dieses Experiment angestellt; alle drei zeigten nicht die geringsten Krankheitssymptome und sind noch jetzt in bestem Gesundheitszustande am Leben. Dieses Resultat kann man übrigens nunmehr als definitiv betrachten, da in einigen Fällen seit dem Beginne des Experimentes schon mehr als 3 Monate verflossen sind.

1) Bei den Tieren, deren Tod spät erfolgte, traten im Verlaufe des Marasmus hauptsächlich paralytische Symptome auf. Diese betrafen jedoch niemals den Kopf des Tieres; nach ihm zu urteilen, machte das Tier, abgesehen von der allgemeinen Abmagerung des übrigen Körpers und der mehr oder weniger ausgesprochenen Parese der Extremitäten, einen durchaus gesunden Eindruck. In allen diesen Fällen wurde die Diagnose auf Wut mittels successiver Passagen des Virus von Kopf zu Kopf sichergestellt.

2. Wirkung der β - und γ -Strahlen, mit Ausschluß der α -Strahlen.

Zwei Tiere, welche 8 Stunden hintereinander mit Radium, das mit einem Aluminiumschirme bedeckt war, behandelt worden waren, zeigten das eine 11, das andere 15 Tage nach der Infektion eine starke Abmagerung und deutliche Parese des hinteren Körperteiles und starben nach 24 resp. 17 Tagen, d. h. sehr viel später als die Kontrolltiere, die schon in 7 resp. 6 Tagen der Krankheit erlagen.

Auch eine längere Dauer der Behandlung hatte keinen wesentlichen Einfluß auf die Wirkung; denn bei einem Tiere, bei dem die Applikation des Radiums unter Ausschaltung der α -Strahlen auf 12 Stunden, anstatt auf 8, also um $\frac{1}{2}$ der Zeit, ausgedehnt wurde, trat der Tod ebenfalls viel später als beim Kontrolltiere ein, das nach 6 Tagen starb. Das so behandelte Tier starb am 11. Tage, und zwar nicht unter dem typischen Bilde der Wut; die Abmagerung war nicht so stark wie in den beiden vorhergehenden Fällen und die Paralyse, die fast mit einem Schlage entstand, betraf mehr den vorderen als den hinteren Körperteil, trat kurz vor dem Tode auf und war bei Körperbewegungen von einem deutlichen Opistotonus, niemals aber von paralytischen Erscheinungen seitens des Kopfes begleitet.

Hieraus kann man schließen, daß der Erfolg bei Ausschaltung der α -Strahlen immer unvollständig ist, d. h. die Krankheit dehnt sich länger aus, zeigt ein weniger charakteristisches Bild und der Tod der Tiere tritt sehr spät ein, in einem Falle sogar erst 24 Tage nach der Infektion.

Diese Tatsachen lassen sich jetzt nur auf zwei Weisen erklären: Entweder trägt der Aluminiumschirm die Schuld an dem unvollständigen Erfolge, weil er bei der totalen Absorption der α -Strahlen auch die Intensität der β - und γ -Strahlen vermindert oder die α -Strahlen sind neben den beiden anderen tatsächlich notwendig, um einen vollständigen Erfolg zu erzielen.

Um zu entscheiden, welche von den beiden Erklärungen richtig ist, wird man die Applikationszeit des hinter dem Aluminiumschirme angebrachten Radiumpräparates verlängern müssen; man wird dann feststellen können, ob die teilweise Absorption der β - und γ -Strahlen tatsächlich durch eine längere Applikation des Mittels vollkommen kompensiert werden kann. In diesem Falle wird man auch nur ein dünneres Aluminiumblatt von nur 0,0238 mm, anstatt wie sonst bei unseren Versuchen von 0,1 mm Dicke, anwenden können, weil wir aus den Untersuchungen von M. Rutherford und Miss Brooks¹⁾ wissen, daß das erstere zur völligen Absorption der α -Strahlen genügt. Aus dem Vergleiche der zu einem vollständigen Erfolge erforderlichen Zeit mit der, welche bei Anwendung eines Glimmerschirmes dasselbe Resultat ergibt, werden wir dann, und zwar mit großer Genauigkeit, bestimmen können, wieviel von den β - und γ -Strahlen zugleich mit den α -Strahlen durch einen Aluminiumschirm von gegebener Dicke absorbiert werden.

3. Wirkung der γ -Strahlen bei Ausschaltung der α - und β -Strahlen.

Die Versuche wurden an 3 Tieren angestellt; bei zweien trat der Tod merklich später ein als bei den Kontrolltieren, bei einem 9, beim

1) Rutherford, M. u. Miss Brooks, Phys. May. 1902. July.

anderen 14 Tage nach der Infektion, während die Kontrolltiere schon nach 6 Tagen starben.

Das dritte Kaninchen dagegen zeigte 2mal deutliche Krankheitssymptome am 7. und 16. Versuchstage, nämlich starke Gewichtsverminderung, erhebliche Steigerung der Erregbarkeit und Schwäche des hinteren Körperteiles; allmählich jedoch erholte es sich von diesen Attacken und heute, also 46 Tage nach der Infektion, lebt es im besten Gesundheitszustande. Das Kontrolltier war schon nach 6 Tagen gestorben.

Bei dieser Ungleichheit der Resultate und dem so späten Eintritt des Todes bei den Tieren stieg der Verdacht in uns auf, daß in unseren Versuchen die α - und β -Strahlen, und zwar besonders die letzteren, nach ihrer Ablenkung durch den Magneten seitlich am Apparate entlang laufen und so den Kopf des Tieres treffen könnten. In einem solchen Falle würde die Ausschaltung der α - und β -Strahlen nur eine scheinbare gewesen sein; da also nur ein Teil dieser Strahlen, nämlich derjenige, welcher in einem größeren Winkel abgelenkt wird, an den Kopf gelangte, so würde man auf diese Weise den unvollkommenen Erfolg leicht erklären können.

Um die Berechtigung dieses unseres Verdachtes zu beweisen, haben wir andere Versuche angestellt, in denen es den abgelenkten Strahlen absolut unmöglich gemacht war, den Körper des Tieres wieder zu treffen.

Zu diesem Zwecke bedeckten wir mit einem breiten und dicken Schirme aus Blei, dessen Ränder in die Höhe gebogen waren, die ganze vordere Hälfte des Körpers. Das Schächtelchen mit Radium befand sich über diesem Schirme an einer Öffnung, durch welche die γ -Strahlen hindurchgingen und mittels einer Bleiröhre von ungefähr 1 cm Länge auf das Auge des Tieres gelenkt wurden; der Magnet wurde dann ebenfalls oberhalb des Schirmes angebracht, und zwar so, daß seine beiden Pole die Radiumkapsel zwischen sich faßten.

In diesem Falle erreichten die durch den Magneten abgelenkten α - und β -Strahlen auch nach ihrer Ablenkung nicht mehr den Körper des Tieres, weil sie von dem Bleischirme zurückgehalten wurden.

Ein so behandeltes Tier starb in 9 Tagen, also nur kurze Zeit nach dem Kontrolltiere, dessen Tod in 6 Tagen erfolgte; ein anderes Tier dagegen, das mit demselben Apparate, aber ohne den Magneten, behandelt wurde, bei dem also alle 3 Strahlenarten α , β und γ zur Wirkung gelangten, blieb im besten Wohlbefinden am Leben.

Aus alledem kann man folgendes schließen:

Die γ -Strahlen beteiligen sich gar nicht, oder doch nur äußerst wenig an der Zerstörung des dem Tiere vorher injizierten Wutvirus.

Von den α - und β -Strahlen kommt bei ihrer Wirkung der überwiegende Anteil auf die β -Strahlen, d. h. diejenigen, die den Kathodenstrahlen ähnlich sind.

Die α -Strahlen haben entweder gar keinen Einfluß auf das Wutvirus oder sie haben einen ganz sekundären, indem sie nur zur Vervollständigung der Wirkung der β -Strahlen dienen¹⁾.

1) Bei den meisten unserer Versuche in vitro, in denen wir ein Aluminiumröhrchen gebrauchten, dessen Boden direkt den Apparat mit Radium im Werte von 100 000 R. E

Alle diese Versuche waren natürlich ausschließlich unter Benutzung der Mittel angestellt worden, welche uns heute die Physik zur Trennung der verschiedenen Radiumstrahlen an die Hand gibt.

Man hatte nun noch durch weitere Untersuchungen festzustellen, ob man dieselben Resultate erhalten konnte, auch wenn man direkt solche Körper, wie z. B. das Polonium, anwandte, die nur α -Strahlen aussenden, oder auch bei Verwendung der X-Strahlen, die man mit Crooksschen Röhren erhält, und welche bekanntlich sehr große Aehnlichkeit mit der Gruppe der γ -Strahlen haben.

Bevor wir an zweiter Stelle die zur Behandlung erforderliche Maximalzeit besprechen, müssen wir zunächst daran erinnern, wie schwierig es ist, bei der verschiedenen individuellen Disposition auch für das fixe Wutvirus genau den Zeitpunkt festzustellen, in dem der Tod der behandelten Tiere hätte erfolgen müssen; man nahm sich dabei den Tod der Kontrolltiere zur Norm.

Als wir ein fixes Virus benutzten, das ohne Ausnahme am vollendeten 6. Tage, vom Augenblicke der Inokulation an gerechnet, d. h. am 7. Versuchstage, tötete, fanden wir, daß die Heilung des Tieres nicht nur möglich ist, wenn mit der Radiumbehandlung 2—3—4 Tage nach der Infektion begonnen wird, wie wir in einer unserer früheren Mitteilungen berichteten, sondern auch noch nach 5 Tagen, also im vierten Fünftel der Gesamtkrankheitszeit.

Natürlich bezieht sich der Ausdruck „vier Fünftel“ nur auf den von uns untersuchten Fall, in dem der Tod der Kontrolltiere am vollendeten 6. Tage eintrat. Es ist damit auch nicht gesagt, daß dieselbe Beziehung unverändert für diejenigen Fälle besteht, in denen die Krankheit stürmischer verläuft und der Tod rascher eintritt, z. B. am 5. Tage nach der subduralen Injektion. Es ist vielmehr sehr wahrscheinlich, daß der für die Behandlung günstige Zeitraum um so kleiner ist, je kürzer der Verlauf der Krankheit ist.

Wir haben uns nicht für verpflichtet gehalten, auch bei schwereren und heftigeren Infektionen Untersuchungen über diesen Zeitpunkt anzustellen, weil derartige Krankheitsformen die Grenzen eines rationellen Experimentes überschreiten und sich zu weit von den beim Menschen praktisch in Betracht kommenden Verhältnissen entfernen.

Zum Beweise unserer Behauptung wollen wir die Krankengeschichte zweier Kaninchen wiedergeben, bei denen die Radiumapplikation auf das Auge 111 und 119 Stunden nach der Infektion begonnen hatte; die betreffenden Kontrolltiere waren 156 und 159 Stunden nach der subduralen Infektion gestorben.

Von diesen beiden Tieren wurde das erste schon am 4. Krankheitstage somnolent und zeigte eine deutliche Steifheit des hinteren Körperteiles, Gewichtsverminderung (120 g) und Fieber von $40,4^{\circ}$ C. Am folgenden Tage, als die Behandlung begann, waren die Erscheinungen noch viel mehr ausgesprochen; das Gewicht war noch geringer geworden, die Temperatur allerdings auf $39,7^{\circ}$ C gefallen.

Nach der ersten Sitzung (12 Stunden) war die Steifheit des hinteren Körperteiles in eine deutliche Parese übergegangen, die sich nach vier

berührte, müssen wir annehmen, daß die Zerstörung des Virus ohne den Einfluß der α -Strahlen zu stande gekommen ist, die ja von den Wänden des Röhrchens selbst absorbiert sein mußten.

weiteren Sitzungen vollkommen verlor; letztere wurden am 6., 7., 8. und 9. Krankheitstage vorgenommen und dauerten die ersten 3 je 6 und die vierte 4 Stunden.

Unterdessen war auch die Somnolenz und die hartnäckige Anorexie geschwunden, das Tier hatte seinen gewohnten Appetit wiedererlangt und zeigte wieder seine gewöhnliche Lebhaftigkeit. Nur das Gewicht nahm noch einige Tage lang ab und ging bis auf 1350 g herunter, so daß der Gewichtsverlust im ganzen 220 g betrug.

Bei dem anderen Tiere gestaltete sich der Verlauf der Krankheit sowie die Wirkungen der Behandlung ebenso wie im vorhergehenden Falle. Nur zur Zeit der ersten Applikation des Mittels hatte das Tier schon deutliche Anzeichen von erhöhter Erregbarkeit; den Schwanz hielt es in die Höhe gestreckt, und veranlaßte man es zu einer Bewegung, so lief es wie toll umher und stieß dabei oft gegen ihm im Wege stehende Gegenstände. Bei anderen Tieren bedeuteten diese Erscheinungen, daß nach wenigen (36) Stunden die vollkommene Paralyse und dann der Tod eintreten würde.

Die stärkste Wirkung, die wir mit dem Radiumpräparat von 100 000 R. E. (ein anderes hatten wir nicht zur Verfügung) erreichen konnten, war: Eine Heilung noch im vierten Fünftel der Krankheitszeit zu erzielen, und zwar, was noch wichtiger ist, nachdem das Tier schon seit mehr als 24 Stunden deutliche Symptome von Wut gezeigt hatte.

Wir halten es ferner nicht für ausgeschlossen, daß man mit stärkeren Radiumpräparaten noch mehr erreichen kann.

Wir müssen übrigens hervorheben, daß man mit einer solchen Möglichkeit nicht noch in der Zeit unmittelbar vor dem Tode wird rechnen können; denn hier treten schon anatomische Veränderungen ein, auf welche das Radium keinen Einfluß mehr hat, und welche schon an und für sich den Exitus letalis herbeiführen können. Ja man kann sogar sagen, daß diese anatomischen Veränderungen und die längere oder kürzere Zeit, welche die von ihnen abhängigen Symptome (Somnolenz, Parese, Paralyse, Gewichtsverminderung) zu ihrem Verschwinden gebrauchen, maßgebender für die Prognose des Falles sind als der Zeitpunkt, in welchem man die Behandlung beginnt. Und in der Tat haben wir Fälle beobachten können, die sich bei einer nach $3\frac{1}{2}$ Krankheitstagen erfolgten Radiumbehandlung als viel schwerer erwiesen als andere, die erst nach $4-4\frac{1}{2}$ Tagen behandelt worden waren; bei den ersteren waren denn auch die erwähnten Symptome langsamer zurückgegangen.

Zur Vervollständigung dieser Untersuchungen wollten wir feststellen, ob und in welchem Maße eine Verbreitung des Wutgiftes im Zentralnervensystem im Augenblicke der Behandlung eingetreten wäre, und zwar im besonderen, ob die Infektion vom hinteren Teile des Gehirnes, an dem die Injektion des Virus stattgefunden hatte, sich auf andere Teile und die Medulla oblongata fortgepflanzt hätte.

Zu diesem Zwecke haben wir nach rechtsseitiger Trepanation mit demselben fixen Virus, das zu den früheren Versuchen gedient hatte, 3 ungefähr gleich schwere Kaninchen infiziert. 3—4—5 Tage nach der Infektion haben wir sie durch Verblutenlassen getötet. Wir zerrieben dann den hinteren Teil der anderen (linken) Hemisphäre und bei den beiden letzten auch die Medulla oblongata zu einem Brei und infizierten damit subdural ebenso viele kleinere, etwa 1200 g schwere Kaninchen;

wir injizierten dabei eine beträchtliche Menge (0,2 ccm anstatt 0,1 ccm) der gewöhnlichen 1—2-proz. Verdünnung der angegebenen Teile des Nervensystems.

Die Resultate dieser Versuche gestalten sich folgendermaßen:

Teil des untersuchten Nervensystems	Nach 3 Tagen	Nach 4 Tagen	Nach 5 Tagen	Tod des Kontrolltieres
Hinterer Teil der linken Hemisphäre Medulla oblongata	† nach 7 Tgn —	† nach 8 Tgn † nach 7 Tgn	† nach 11 Tgn † nach 12 Tgn	† nach 6½ Tgn † nach 6½ Tgn

Hieraus kann man also ersehen, daß sich das fixe Virus im Augenblicke der 3—4—5 Tage nach der subduralen Injektion vorgenommenen Behandlung nicht nur von einer Hemisphäre auf die andere verbreitet hat, sondern auch in die Medulla oblongata eingedrungen ist, deren Infektion gerade beim Menschen die hauptsächlichsten und wichtigsten Krankheitserscheinungen und schließlich den Tod verursacht. Außerdem stellte man noch fest, daß der Grad der Infektion der Medulla oblongata und folglich auch der Zeitpunkt des Todes bei den Tieren, welchen sie in Breiform injiziert ist, nicht in einer direkten Beziehung zum Krankheitstage steht, sondern daß sich in dieser Hinsicht leichte individuelle Schwankungen bemerkbar machen.

Schließlich versuchten wir in präziser Weise die kleinste Dosis festzustellen, die erforderlich ist, um bei Anwendung eines Radiumpräparates mit bestimmter Stärke, also in unserem Falle von 100000 R. E., eine Heilung herbeizuführen¹⁾. Sowohl hinsichtlich der gleichzeitigen Wirkung des Radiums haben wir diese Feststellung für wichtig gehalten, als auch betreffs seiner kurativen Wirkung, wenn man mit seiner Applikation in einer konstanten Periode der Krankheit, d. h. ungefähr um die Mitte ihres Verlaufes, oder, präziser ausgedrückt, 3½ Tage nach der Inokulation, begonnen hatte.

Schließlich haben wir noch die Beziehung festzustellen, welche zwischen der Dosis des Mittels und den verschiedenen Zeitpunkten der Infektion besteht.

1. Gleichzeitige Wirkung.

Dauer der Applikation des Mittels	Resultate	Tod der Kontrolltiere
8 Stunden	lebt	† nach 7 Tagen
6 Stunden	† nach 11 Tagen	† nach 7 Tagen
4 Stunden	† nach 7 Tagen	† nach 7 Tagen

Also die kleinste gleichzeitige Dosis eines Radiumpräparates mit 100000 R. E. Wert beträgt 8 Stunden; bei einer Applikation von 6 Stunden Dauer ist der Erfolg unvollkommen;

1) Wir berufen uns immer auf den absoluten Wert des Radiums, der durch ein beigefügtes von Danne unterschriebenes Attest angegeben ist; dabei berücksichtigen wir aber nicht die Verminderung in der Intensität der Strahlungen, welche notwendigerweise durch das Dazwischenschieben des Glimmerschirmes eintreten muß. Ferner bezeichnen wir als Dose des Mittels das Verhältnis zwischen der radioaktiven Intensität des angewandten Präparates und der Dauer seiner Applikation.

4 Stunden machen sich gar nicht bemerkbar und das Tier stirbt gleichzeitig mit dem Kontrolltiere.

2. Kurative Wirkung.

Dauer der Applikation des Mittels	Resultate	Tod der Kontroll- tiere
24 Stunden	lebt	† nach 7 Tagen
18 Stunden	lebt	† nach 7 Tagen
12 Stunden	† nach 7 Tagen	† nach 7 Tagen

Die kleinste kurative Dosis desselben Radiumpräparates beträgt daher bei Anwendung nach $3\frac{1}{2}$ Krankheitstagen 18 Stunden; diese Dosis ist über 2mal so groß als diejenige, die zur Rettung des Tieres erforderlich ist, wenn man das Mittel sofort nach der Infektion anwendet.

So gelang es auch festzustellen, daß die Dose des Heilmittels nicht proportional mit der Zahl der verstrichenen Krankheitstage wächst.

Schließlich hielten wir es für interessant, zu untersuchen, ob überhaupt und welches Kriterium sich aus den bisher gefundenen Daten herleiten läßt, um die Radiummenge festzustellen, die zur Heilung des Menschen bei der vollkommen entwickelten Wut erforderlich ist.

In dieser Hinsicht muß man sich vor allem die Resultate ins Gedächtnis rufen, welche alle unsere Experimente über die Bedeutung der Dosis ergeben haben; diese haben nämlich deutlich gezeigt, daß die günstige Wirkung des Radiums auf die Wut um so rascher und sicherer eintritt und der für die Behandlung noch günstige Zeitraum um so größer ist, je aktiver das angewandte Radiumpräparat ist und je länger man es appliziert.

Wir befanden uns daher bei der Bestimmung der für den Menschen in Betracht kommenden Dose 3 Koeffizienten gegenüber, von denen einer fixiert ist, nämlich die Masse des betreffenden Nervensystems, während wir die beiden anderen nach unserem eigenen Ermessen variieren können, nämlich die Zeit der Applikation des Mittels und die Intensität oder Stärke der radioaktiven Quelle.

Will man nun die Werte, die man für eine ausreichende Applikationsdauer beim Tiere gefunden hat (wo sich eine Ueberschreitung des angegebenen Maßes als unpraktisch und unvorteilhaft erwiesen hat), auch auf den Menschen übertragen, so muß man also noch feststellen, wie stark bei der Behandlung des Menschen das Radiumpräparat sein muß, wo doch eine bedeutend größere Masse von Nervensystem zu beeinflussen ist.

Bei dieser Gelegenheit müssen wir eine sehr wichtige Tatsache hervorheben, die wir bei normalen Kaninchen nach der Radiumapplikation auf das Auge beobachtet haben; das Gehirn dieser Tiere erwirbt nämlich eine induzierte Radioaktivität, deren Grad je nach der Dauer der Behandlung variiert und in direkter Beziehung zu den Wirkungen steht, die man durch dieselbe Dose des Mittels bei der Behandlung der Wut erzielt¹⁾.

1) Um nicht einen neuen Terminus zu schaffen, wollen wir den Ausdruck „induzierte Radioaktivität“ gebrauchen.

Appliziert man nun das Radium 8 Stunden lang auf das Auge, ein Zeitraum, der nach unserer Beobachtung die kleinste gleichzeitige Dosis darstellt, und legt dann einen senkrechten Schnitt durch das Gehirn seitlich von seiner Mitte, so hinterläßt diese Schnittfläche in der Dunkelkammer auf einer in schwarzes Papier eingehüllten photographischen Platte einen so deutlichen Abdruck, daß man auf den ersten Blick das photographierte Organ erkennen kann. Wiederholt man dagegen dasselbe Experiment nach 6-stündiger Radiumapplikation, die, wie wir gesehen haben, bei subdural mit fixem Virus infizierten Tieren nur ein unvollkommenes Resultat, allerdings mit großer Verzögerung ihres Todes, ergeben hat, so ist der Abdruck des Gehirns auf der Platte kaum zu erkennen; beträgt die Anwendungsdauer schließlich nur 4 Stunden, ein Zeitraum, der nach unserer Erfahrung absolut negative Resultate liefert, so kommt ein Abdruck auf der Platte überhaupt nicht zu stande.

Hieraus ergibt sich die merkwürdige Tatsache, daß die Radiumdosis, die zur Heilung des Tieres von der Wut erforderlich ist, photographisch bestimmt werden kann; man kann nämlich von dem Grade der dem Gehirn induzierten Radioaktivität resp. von der Klarheit seines Abdruckes auf der photographischen Platte auf die mehr oder weniger große kurative Wirksamkeit der Dosis schließen.

Nach der Feststellung dieser Tatsache und ihrer allgemeinen Wichtigkeit für die Demonstration der induzierten Radioaktivität eines inneren Organes wollen wir jetzt nicht die Frage diskutieren, ob diese Radioaktivität ein fundamentales, zur Heilung der Wut in direkter Beziehung stehendes Phänomen oder nur eine einfache Begleiterscheinung ist. Sicherlich besteht eine sehr enge Beziehung zwischen der angewandten Dosis des Mittels, dem Grade der Radioaktivität des Gehirns und den Wirkungen der Behandlung; daher muß die Strahlungsquelle in direktem Verhältnisse zur Masse des zu beeinflussenden Nervensystems und zur Dauer der Radiumapplikation stehen.

Hieraus kann man mit Leichtigkeit folgern, daß, wenn 100 000 R. E. zur Heilung eines 1200—1500 g schweren Kaninchens bei entwickelter Krankheit genügen, daß dann unter denselben Umständen und bei derselben Dauer der Radiumapplikation für den Menschen entsprechend seinem höheren Körpergewichte eine 60—80mal größere Dosis erforderlich sein wird¹⁾, d. h. mit anderen Worten ein Präparat, welches, in runden Zahlen ausgedrückt, einen Minimalwert von 4 000 000 und einen Maximalwert von 6 000 000, also einen Durchschnittswert von 5 000 000 R. E. besitzt. Wir werden hoffentlich bald ein solches Präparat besitzen, um die im Laboratorium gemachten Erfahrungen beim Menschen praktisch verwerten zu können²⁾.

Dies alles haben wir so genau angegeben, damit jemand, der vielleicht vor uns die Mittel und die Gelegenheit, am Menschen zu experimentieren, hat, sich daran erinnern soll, daß wir schon durch unsere Untersuchungen für die Behandlung der vollentwickelten Wut nicht nur eine experimentelle Basis geschaffen, sondern auch die Dosis des Mittels, d. h. die zur Behandlung erforderliche Quantität des Radiums und die Dauer seiner Applikation, festgestellt haben.

1) Der Einfachheit halber nehmen wir die Differenz des Körpergewichtes anstatt des Zentralnervensystems zur Grundlage.

2) Wir freuen uns, mitteilen zu können, daß wir durch eine Verfügung des Kultusministeriums die Mittel zur Anschaffung dieses Präparates erhalten haben.

Außerdem kann man hoffen, daß nach Angabe obiger Daten bei diesen Applikationen keine unnützen Versuche mit Radiumproben von absolut ungenügender Stärke gemacht werden; man würde dadurch die von uns vorgeschlagene Untersuchungsmethode diskreditieren, welche beim Menschen sehr großen Nutzen stiften würde, wenn man sie dort unter Beobachtung der beim Kaninchenexperimente gefundenen Bedingungen zur Anwendung brächte.

Es wäre dies dasselbe, als ob man bei Malaria eine unzureichende Dosis Chinin, z. B. 0,5 g, anwendete, oder bei Diphtherie ein zu geringwertiges Serum, von kaum 30—50 I. E., injizierte. Wie in diesen Fällen, so würde man auch beim Radium einen sehr großen Fehler machen, wenn man den Mißerfolg dem Mittel zur Last legte und ihm jede spezifische kurative Wirkung abspräche, während man doch den letalen Ausgang vielmehr der Unzulänglichkeit der Dosis oder der zu geringen Wirksamkeit des angewandten Medikamentes zuschreiben müßte.

Bologna, 15. August 1905.

Nachdruck verboten.

Immunisierung gegen Hühnercholera mit Aggressinen und Bakterienaufschwemmungen.

[Aus dem Operationskurs für Militärärzte.]

Von Dr. O. Huntemüller, München.

Nach Bail¹⁾ findet sich in dem Exsudat von Tieren, die an einer Bakterieninfektion zu Grunde gegangen sind, ein von ihm „Aggressin“ genannter Stoff, dessen Wirkung sich nach zwei Richtungen äußert: 1) macht er untödtliche Dosen der betreffenden Bakterienart zu tödtlichen und 2) gelingt es durch mehrfache Injektion von aggressinhaltigem Exsudat, hochempfindliche Tiere gegen die mehrfach tödtliche Dosis zu immunisieren.

Auf Veranlassung von Oberstabsarzt Prof. Dr. Dieudonné wählte ich zu einer Nachprüfung die auch von Weil²⁾ verwandte Hühnercholera, bei der seither eine aktive und passive Immunisierung nicht mit Sicherheit zu erreichen war.

Es standen mir zwei Stämme zur Verfügung, ein von Prof. Kitt überlassener und später noch ein Stamm aus dem Straßburger hygienischen Institut. Das Wachstum auf Schrägagar war anfangs sehr spärlich und nur bei direkter Verimpfung aus dem Tiere möglich, doch ließ sich später auf Ascitesagar ein üppigeres Wachstum erzielen. Beide Stämme töteten subkutan in $\frac{1}{40}$ Oese Kaninchen und Mäuse in weniger als 20 Stunden; bei Meerschweinchen rief subkutane Impfung von $\frac{1}{8}$ Oese und mehr nur lokale Abscedierung und Eiterung hervor.

Das aggressinhaltige Exsudat wurde durch intrapleurale Injektion gewonnen; es war nicht zähe und dickflüssig, sondern eine gelbliche, mäßig getrübbte Flüssigkeit, in der sich mikroskopisch massenhaft Hühner-

1) Bail, Arch. f. Hyg. Bd. LII.

2) Weil, Arch. f. Hyg. Bd. LII u. LIV.

cholerabacillen nachweisen ließen. Weiße Blutkörperchen waren nur in sehr geringer Zahl vorhanden. Das mit steriler Spritze entnommene Pleuraexsudat wurde mit 0,5 Proz. Phenol versetzt und zentrifugiert. Der Abguß, 3 Stunden bei 44° im Wärmeschränk gehalten, erwies sich in 4 Bouillonröhrchen, bei 37° 3 Tage lang beobachtet, als steril.

Zur Prüfung der Virulenzsteigerung wurde auf obige Weise gewonnenes, steriles Meerschweinchenexsudat verwandt.

Meerschweinchen I und II erhalten davon je 2 ccm subkutan; II außerdem $\frac{1}{2}$ Oese Hühnercholera. (Maus mit $\frac{1}{40}$ Oese geimpft † in 20 Stunden.) Am nächsten Tage bei I an der Injektionsstelle derbes, strangartiges Infiltrat, Tier ist munter, nach 14 Tagen Infiltrat geschwunden; II Infiltrat wie I, aber weniger derb, deutlich krank, erholt sich nach 14 Tagen, an der Injektionsstelle eitriges Absceß, der nach außen durchbricht, Tier bleibt am Leben.

Meerschweinchen III und IV ebenfalls 2 ccm aggressinhaltiges Exsudat subkutan, IV außerdem $\frac{1}{2}$ Oese Hühnercholera. Der Befund ist der gleiche wie beim vorigen Versuche. Das Infiltrat geht bei III zurück, bei IV bildet es sich in einen Absceß um und bricht nach außen durch.

Diese vollkommen negativen Resultate lassen sich gegenüber den von Weil erhaltenen vielleicht dadurch erklären, daß bei meinen Versuchen vielleicht Meerschweinchenexsudat verwandt wurde, während Weil nur mit Kaninchenexsudat arbeitete. Aus Mangel an Tieren konnte dies leider nicht näher untersucht werden.

Zur Immunisierung wurde ein vom Kaninchen gewonnenes Hühnercholeraexsudat verwandt. Ein 3500 g schweres Kaninchen erhielt davon in Zwischenräumen von je 7 Tagen erst 0,5, dann 1,5 und 3 ccm subkutan. An der Injektionsstelle am nächsten Tage stets ein derbes, abgegrenztes Infiltrat, das nach 2 Tagen kleiner wurde und nach 4 Tagen völlig geschwunden war; 14 Tage nach der letzten Injektion $\frac{1}{10}$ Oese einer frischen Hühnercholeraagarkultur subkutan (eine mit $\frac{1}{40}$ Oese geimpfte Maus † innerhalb 20 Stunden). Am nächsten Tage zweimarkstückgroßes Infiltrat an der Injektionsstelle, das sich in einigen Tagen in einen gut walnußgroßen Tumor von teigiger Konsistenz umwandelt. Im Eiter des eröffneten Abscesses mikroskopisch Leukocyten mit Hühnercholeraeinschlüssen (Färbung nach May-Grünwald); auf Agar ließ sich daraus Hühnercholera in Reinkultur züchten. Nach 3 Wochen wiederum Injektion von 0,7 und darauf 2 ccm Pleuraexsudat, 4 Wochen nach der letzten Injektion $\frac{1}{4}$ Oese Hühnercholeraagarkultur subkutan. An der Injektionsstelle bildet sich ein Absceß, der sich nach 4 Wochen spontan entleert. Der Eiter enthält in Leukocyten eingeschlossene Hühnercholeraeinschlüsse. Eine mit einer Oese des Eiters geimpfte Maus † nach 24 Stunden, in Blut und Milz massenhaft Bacillen.

Nach Verheilung des Abscesses werden dem Versuchstiere zur Gewinnung eines Immunserums 15 ccm Blut entnommen. Es bildet sich darauf in der Nähe des früheren ein kleinhühnereigroßer Absceß, der noch nach einem Monate vollvirulente Hühnercholeraeinschlüsse enthält.

Es haben sich also in dem immunen Versuchstiere über 2 Monate lang vollvirulente Bacillen gehalten, die sich bei verminderter Widerstandsfähigkeit ihres Wirtes (Entnahme von Blut) vermehrten und eine neue Infektion setzten, deren die Phagocyten aber Herr wurden, so daß es nur zu einem lokalen Absceß kam.

Die Immunisierung des Versuchstieres gegen Hühnercholera ist also nach der Weilschen Methode gelungen. Wurde dieser Schutz durch einen im Exsudat enthaltenen Stoff, dem Aggressin, und nicht durch die massenhaft darin vorhandenen Bakterien bewirkt, so mußte das von den Bakterien befreite Exsudat dieselbe Wirkung haben. Es wurde

daher wie oben behandeltes Pleuraexsudat vom Kaninchen keimfrei durch ein Berkefeld-Filter filtriert.

Zur Prüfung der Virulenzsteigerung erhielt:

Meerschweinchen V, 590 g, 2 ccm dieses Filtrates, nach 1 Stunde $\frac{1}{8}$ Oese Hühnercholera subkutan; am nächsten Tage an den Injektionsstellen strangartige, mäßig derbe Infiltrationen, Tier deutlich krank; nach 3 Tagen Zustand unverändert, Gewicht 430 g, nach 18 Tagen †. Bei der Sektion dicke, eitrige Schwarte unter Bauch- und Brusthaut, in Blut und Milz massenhaft Bacillen.

Meerschweinchen VI, 530 g, wie V, doch ohne Hühnercholera, am nächsten Tage an der Injektionsstelle keine Reaktion, Tier bleibt gesund.

Meerschweinchen VII, 520 g, 2 ccm 0,7-proz. Kochsalzlösung subkutan, nach 1 Stunde $\frac{1}{8}$ Oese Hühnercholera subkutan; am nächsten Tage an der Injektionsstelle derbes Infiltrat, das sich in einigen Tagen in einen Absceß umbildet, der aufbricht und käsigem Eiter mit massenhaften Bakterieneinschlüssen entleert; Tier bleibt am Leben.

Nach diesem Versuche ist also Meerschweinchen V, dem keimfreies Kaninchenexsudat injiziert war, der Infektion von $\frac{1}{8}$ Oese, wenn auch erst nach 18 Tagen, erlegen. Es scheint also, worauf ich schon oben hinwies, nicht gleichgültig zu sein, ob man Exsudat von der gleichen oder einer fremden Tierart verwendet.

Zur Prüfung der Immunisierung wurden einem Kaninchen von diesem keimfrei filtrierten Pleuraexsudat in 3 aufeinanderfolgenden Wochen 1, 2 und 5 ccm injiziert und 10 Tage nach der letzten Einspritzung $\frac{1}{10}$ Oese Hühnercholera subkutan. Das Tier starb nach 36 Stunden, in derselben Zeit wie ein nicht vorbehandeltes Kontrolltier. In Milz und Blut massenhaft Hühnercholeraabakterien. Eine Immunisierung mit dem filtrierten Exsudat gelang also nicht.

Um festzustellen, ob die immunisierende Wirkung des Exsudates auf dem massenhaften Bakteriengehalt beruht, wurden Versuche mit Bakterienaufschwemmungen gemacht, die ebenso behandelt waren, wie vorher das Pleuraexsudat, sie wurden nach Zusatz von 0,5 Proz. Phenol 3 Stunden bei 44° im Wärmeschränk gehalten und darauf 7 Tage lang bei 37° auf ihre Sterilität geprüft. Das Bakterienmaterial wurde direkt aus der Maus gezüchtet und nur frische, 24 Stunden bei 37° gewachsene Kulturen verwandt.

Eine Virulenzsteigerung durch die Bakterienextrakte trat bei diesen Versuchen nicht ein.

Meerschweinchen VIII, 510 g, erhält 1 ccm einer starken, auf obige Weise sterilisierten Bakterienaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung, nach 1 Stunde $\frac{1}{8}$ Oese Hühnercholera subkutan; am nächsten Tage strangartige Schwarte an der Injektionsstelle, Tier krank, nach 3 Tagen unverändert, Gewicht 420 g, erholt sich, bleibt am Leben.

Meerschweinchen IX, 500 g, 1 ccm derselben Aufschwemmung subkutan, am nächsten Tage keine Reaktion, Tier gesund.

Meerschweinchen X, 420 g, $\frac{1}{2}$ Oese Hühnercholera subkutan, am nächsten Tage strangartige Schwarte an der Injektionsstelle, nach 3 Tagen status idem. Gewicht 370 g, erholt sich wieder, lebt.

Zur Immunisierung wurden zunächst sehr schwache Bakterienaufschwemmungen verwandt, und zwar wurde eine Agarkultur in 10 ccm steriler, 0,7-proz. Kochsalzlösung suspendiert und wie oben behandelt. 2 Kaninchen erhalten in Zwischenräumen von je 7 Tagen, und zwar Tier I 0,5 und 1 ccm, II 0,5, 1, 2 und 3 ccm subkutan. Die Injektionen werden ohne Reaktion vertragen, 14 Tage nach der letzten Injektion erhalten beide $\frac{1}{10}$ Oese Hühnercholera subkutan (Maus, mit $\frac{1}{40}$ Oese geimpft, † innerhalb 20 Stunden); am nächsten Tage nicht deutlich abgrenzbares Infiltrat an der Injektionsstelle. Kaninchen I stirbt nach 27 Stunden, II nach 32 Stunden. Bei der Sektion fand sich bei beiden

Tieren an der Injektionsstelle stark eitrige Infiltration, in Herzblut und Milz massenhaft Bakterien.

Die Versuchstiere sind zwar beide der Infektion erlegen, doch zeigen sie gewisse Unterschiede gegenüber nicht immunisierten Tieren. Der Tod ist bei beiden, wenn auch nur um ein geringes, hinausgeschoben, ferner fand sich an der Injektionsstelle ein eitriges Infiltrat, das bei nicht immunisierten Tieren nicht beobachtet wurde. Der Tierkörper ist also zu einer Abwehr geschritten, aber der Leukocytenwall war noch nicht stark genug, um die Infektion zu lokalisieren und die Allgemeininfektion hintanzuhalten.

Bei den folgenden Versuchen werden daher stärkere Bakterienaufschwemmungen verwandt. Es werden 6 üppig gewachsene Ascitesagarplatten von etwa 10 cm Durchmesser mit zusammen 40 ccm steriler 0,7-proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt und wie oben behandelt. Von der sterilen Aufschwemmung erhält ein 2050 g schweres Kaninchen 0,5, 1,5, 3 und 5 ccm subkutan. Die Injektionen werden ohne lokale oder allgemeine Reaktion vertragen; 10 Tage nach der letzten Injektion $\frac{1}{10}$ Oese Hühnercholera subkutan (Maus, mit $\frac{1}{40}$ Oese geimpft, † nach 18 Stunden). Am nächsten Tage an der Injektionsstelle kein Befund. Nach 1 Monat abermals $\frac{1}{10}$ Oese Hühnercholera subkutan, an der Injektionsstelle kleinwalnußgroßes, derbes Infiltrat, das sich nach einigen Tagen zu einem Absceß umbildet und spontan entleert. Tier bleibt gesund.

Die Immunisierung gelang also bei diesem Tiere durch die bei 44° abgetöteten Bakterien; diese Methode scheint, wenn man sich nach diesen wenigen Versuchen schon ein Urteil erlauben darf, der Immunisierung mit Pleuraexsudat gegenüber den Vorzug zu haben, daß die Injektionen ohne Reaktion von seiten des Versuchstieres aus vertragen werden.

Um zu sehen, ob die wirksame Substanz aus den Bakterien in die Aufschwemmungsflüssigkeit heraustritt, wurde die Bakterienaufschwemmung durch ein Berkefeld-Filter geschickt. Von dem keimfreien Filtrat erhält ein 1950 g schweres Kaninchen dieselben Mengen injiziert, wie das vorige; 10 Tage nach der letzten Injektion $\frac{1}{10}$ Oese Hühnercholera subkutan, † innerhalb 20 Stunden. An der Injektionsstelle kein Befund, in Blut und Milz massenhaft Bakterien. Das Filtrat hat also nicht die geringste immunisierende Kraft, sondern diese war allein in den Bakterienleibern vorhanden.

Eine Immunisierung gegen Hühnercholera gelingt demnach nicht bloß durch die im Tierkörper gebildeten Aggressine, sondern auch durch Aufschwemmung von Bakterien, die durch vorsichtiges Erwärmen auf 44° abgetötet werden, wie dies schon früher Wassermann und Citron¹⁾ u. a. für Bakterienextrakte nachgewiesen haben. Offenbar sind nur die Leibessubstanzen der Bakterien auch bei den nach Bail im Tierkörper gebildeten Stoffen wirksam, da Kaninchen, die filtrierte, aggressinhaltiges Pleuraexsudat erhielten, keine Immunität zeigten.

Wenn auch die theoretischen Grundlagen von Bail sich nicht als richtig erweisen, so bedeutet doch seine Immunisierungsmethode einen großen Fortschritt, da es mit ihr gelingt, bei einer Bakterienart, die so sicher zur Septikämie führt, eine wirksame Schutzimpfung zu erreichen, und es ist nach den Versuchen von Hueppe und Kikuchi²⁾ zu hoffen,

1) Deutsche med. Wochenschr. 1905.

2) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. XXXIX. 1905.

daß diese Methode auch für die Pest von Erfolg sein wird. Uebrigens erinnert der Pestimpfstoff von Terni-Bandi¹⁾ an die Bailsche Methode; Meerschweinchen oder Kaninchen erhalten eine kleine Menge in Bouillon aufgeschwemmter Pestbacillen in die Bauchhöhle gespritzt und gehen daran nach 36—48 Stunden zu Grunde. Das peritoneale Exsudat wird 12 Stunden bei 37° gehalten, um eine größere Entwicklung von Keimen zu erhalten, und hierauf 2 Tage nacheinander je für 2 Stunden einer Temperatur von 50—52° ausgesetzt, dann wird 0,5-proz. Karbolsäure zugegeben. Die Normaldosis für den Menschen beträgt 1½—2½ ccm; 0,1—0,2 ccm dieses Impfstoffes soll Meerschweinchen und Ratten vor einer sicher tödlichen Dosis Pestkultur schützen. Von einer Nachprüfung und Anwendung beim Menschen ist bis jetzt nichts bekannt geworden.

Nachdruck verboten.

Ueber einen Desinfektionsversuch mittelst des Flüggeschen Formaldehydapparates.

[Im Auftrage des Schweizerischen Gesundheitsamtes ausgeführt durch das Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten, Bern. Direktor Prof. Dr. Tavel.]

Von **E. Tomarkin**, Chef der Untersuchungsabteilung.

(Fortsetzung.)

Die Resultate, die wir in dieser ersten Versuchsreihe erhielten, gestalteten sich laut beigegebener Tabelle I wie folgt.

Staphylococcus aureus. Weder die auf dem Tisch noch die auf dem Boden exponierten Testobjekte sind in irgend einem der Nährböden zum Wachstum gelangt. Dagegen trat Wachstum auf Agar und in Bouillon bei denjenigen Objekten ein, die in der Schublade eingeschlossen waren, während die Gelatine auch hier steril blieb.

Pyocyaneus. Sämtliche Testobjekte, sowohl die in der Höhe wie die auf dem Boden exponierten blieben steril. Die in der Schublade aufgestellten Objekte zeigten auf Agar und in Bouillon Wachstum; Gelatinekulturen steril.

Milzbrand. Testobjekte in der Höhe exponiert auf Agar und in Bouillon kein Wachstum. Gelatinekulturen Wachstum. Testobjekte auf Boden exponiert ergeben auf Agar und in Bouillon gehemmtes Wachstum; Gelatinekulturen ebenfalls Wachstum. Testobjekte in Schublade aufbewahrt überall normales Wachstum.

Prodigosus. Testobjekte auf Boden und in der Höhe exponiert in sämtlichen Kulturen ohne Wachstum. Testobjekte in Schublade aufgestellt ergeben etwas verspätetes Wachstum; Gelatinekulturen ebenfalls Wachstum.

Proteus. Testobjekte in der Höhe, auf Boden und in Schublade exponiert in allen Kulturen kein Wachstum.

Typhus. Verhält sich ganz gleich wie Proteus.

Diphtherie. Testobjekte in der Höhe und auf dem Boden exponiert in allen Kulturen kein Wachstum; die in der Schublade auf-

¹⁾ Zitiert bei Dieudonné, Immunität bei Pest. (Handb. v. Kolle-Wassermann. Bd. IV. p. 937.)

bewahrten Objekte zeigen geringgradige Wachstumshemmung; Gelatinekulturen kein Wachstum.

Tuberkulose. Wird besonders beschrieben werden.

Wie aus diesen Resultaten und der nachstehenden tabellarischen Zusammenfassung ersichtlich, ergaben *Staphylococcus aureus*, *Pyocyaneus*, *Prodigiosus*, *Proteus*, *Typhus* und *Diphtherie* weder bei der Exposition in der Höhe noch bei der Aufstellung auf dem Boden irgend welches Wachstum.

Milzbrand ist bei der Exposition in der Höhe nur in den Gelatinekulturen gewachsen, während bei der Exposition auf dem Boden Wachstum zwar überall eintrat, jedoch unter Erscheinungen der Entwicklungshemmung. Von den in der geschlossenen Schublade aufbewahrten Testobjekten zeigen *Proteus* und *Typhus* kein Wachstum; *Staphylococcus aureus* wächst spärlich, *Pyocyaneus* und **Milzbrand** erfahren keine Beeinflussung, *Prodigiosus* und *Diphtherie* weisen Wachstumshemmungen auf.

Tabelle I.

Exposition in offenen Petri-Schalen.

Datum der Impfung: 6. Mai.

Sämtliche Kontrollkulturen am nächsten Tage gut gewachsen.

Exponierte Bakterien- arten	Tisch Entfernung v. App. 80 cm, Höhe 80 cm			Boden Entfernung v. App. 1 m			Schublade Entfernung v. App. 1,50 cm, Höhe 70 cm		
	Agar	Bouillon	Gelatine	Agar	Bouillon	Gelatine	Agar	Bouillon	Gelatine
<i>Staphyl. aur.</i>	0	0	0	0	0	0	spärliches Wachs- tum	Wachs- tum	0
<i>Pyocyaneus</i>	0	0	0	0	0	0	gutes Wachs- tum	Wachs- tum	0
Milzbrand	0	0	Wachs- tum am 13. Mai	Wachs- tum am 10. Mai	Wachs- tum am 10. Mai	Wachs- tum am 13. Mai	Wachs- tum am nächsten Tage	Wachs- tum am nächsten Tage	Wachs- tum am 13. Mai
<i>Prodigiosus</i>	0	0	0	0	0	0	Wachs- tum am 9. Mai	Wachs- tum am 9. Mai	Wachs- tum am 13. Mai
<i>Proteus</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Typhus</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Diphtherie</i>	0	0	0	0	0	0	Wachs- tum am 9. Mai	Wachs- tum am 9. Mai	0

Zweite Versuchsreihe.

In dieser Versuchsreihe, die nur ganz nebenbei vorgenommen und deshalb in einfachsten Verhältnissen gehalten wurde, wollte man einiges über die Fähigkeit der Formaldehyddämpfe, durch dickere oder dünnere Bedeckungen hindurchzudringen, erfahren. Die Testobjekte, Fließpapierstückchen mit Emulsionen von *Staphylococcus aureus* und *Pyocyaneus* getränkt in feuchtem Zustand und Papierstückchen mit ange-

trocknetem, sporenhaltigem Milzbrand, wurden in offenen Petri-Schalen auf dem Boden in 1 m Entfernung vom Apparat aufgestellt und die Bedeckung erfolgte mittelst wollener Bettdecken in 1–4facher Lage.

Das Ergebnis (Tabelle II) war folgendes.

Staphylococcus aureus wird unter 1-, 2- und 3facher Bedeckung abgetötet; bei 4facher Bedeckung ist die Beeinflussung bloß als Entwicklungshemmung zu erkennen.

Pyocyaneus wird auch bei 4facher Bedeckung abgetötet.

Milzbrand zeigt bei 1-, 2- und 3facher Bedeckung Wachstums-
hemmung, unter 4facher Bedeckung normales Wachstum.

Tabelle II.

Exposition unter Wolldecken.

Datum der Impfung: 6. Mai.

Sämtliche Kontrollkulturen am nächsten Tage gut gewachsen.

Anzahl der Decken	Staphylococcus aureus			Pyocyan.			Milzbrand		
	Agar	Bouillon	Gelatine	Agar	Bouillon	Gelatine	Agar	Bouillon	Gelatine
I	0	0	0	0	0	0	Wachstum am 10. Mai	Wachstum am 10. Mai	Wachstum am 13. Mai
II	0	0	0	0	0	0	Wachstum am 12. Mai	Wachstum am 10. Mai	Wachstum am 13. Mai
III	0	0	0	0	0	0	Wachstum am 10. Mai	Wachstum am 9. Mai	Wachstum am 13. Mai
IV	Wachstum am 11. Mai	Wachstum am 9. Mai	0	0	0	0	Wachstum am nächsten Tage	Wachstum am nächsten Tage	Wachstum am 13. Mai

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber die desinfizierenden Eigenschaften Lugolscher Jodlösungen.

[Aus dem bakteriologischen Institute der Stadt Köln (Direktor:
Dr. E. Czaplewski).]

Von Dr. W. Goebel.

(Schluß.)

e) *Micrococcus tetragenus*.

Jod- lösung	In Wasser aufgeschwemmt									In Bouillon aufgeschwemmt								
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
0,001 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit aufgeschwemmt										
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'		
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	} Beob.-Zeit der Serie e 7 Tage.

f) *Bacterium coli*.

Jod- lösung	In Wasser aufgeschwemmt									In Bouillon aufgeschwemmt								
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'
0,05 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
0,001 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit aufgeschwemmt										
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'		
0,05 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	} Beob.-Zeit der Serie f 7 Tage.	
0,01 %	+	±	±	±	±	±	±	±	±		

g) *Micrococcus catarrhalis*.

Jod- lösung	In Wasser aufgeschwemmt									In Bouillon aufgeschwemmt								
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'
0,05 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
0,001 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit aufgeschwemmt										
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'		
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	} Beob.-Zeit der Serie g 7 Tage.	

h) *Bacillus der Fischtuberkulose*.

Jod- lösung	In Wasser aufgeschwemmt									In Bouillon aufgeschwemmt								
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'
0,05 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
0,01 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
0,001 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit aufgeschwemmt										
	C	n. 1'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'		
0,05 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	} Beob.-Zeit der Serie h 10 Tage.	
0,01 %	+	±	±	±	±	±	±	±	±		

i) Milzbrandsporen¹⁾.

Jod- lösung	In Wasser aufgeschwemmt									
	C	n. 5'	10'	15'	30'	60'	2 ^h	5 ^h	18 ^h	24 ^h
1 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,1 %	+	±	±	—	—	—	—	—	—	—
0,05 %	+	+	±	±	—	—	—	—	—	—
0,01 %	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±

1) Es handelte sich um Sporen, die vom strömenden Dampfe nach 3 Minuten abgetötet waren.

Jod- lösung	In Bouillon aufgeschwemmt									
	C	n. 5'	10'	15'	30'	60'	2 ^h	5 ^h	18 ^h	24 ^h
0,5 %	+	±	—	—	—	—	—	—	—	—
0,1 %	+	±	±	±	±	—	—	—	—	—
0,05 %										
0,01 %										

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit (0,8 % Alb.) aufgeschwemmt											
	C	n. 5'	10'	15'	30'	45'	60'	2 ^h	5 ^h	18 ^h	24 ^h	48 ^h
0,5 %	+	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,1 %	+	±	±	±	±	±	±	±	±	—	—	—

Jod- lösung	In Ascitesflüssigkeit (1,6 % Alb.) aufgeschwemmt										
	C	n. 5'	10'	15'	30'	60'	2 ^h	5 ^h	18 ^h	24 ^h	
1 %	+	+			—	—	—	—	—	—	} Beob.-Zeit der Serie i 8 Tage.
0,5 %	+	+		±	—	—	—	—	—	—	
0,1 %	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	

Nichttuberkulöses Sputum und faulender Urin — ohne vorherige Filtration — ergaben nach Einwirkung einer 0,1-proz. Lugolschen Lösung nach 1 Minute kein Wachstum mehr, nach 45 Minuten langer Einwirkung einer 0,001-proz. Lösung war das Wachstum ungehindert. Stark sporenhaltiges Keimmateriale in faulemdem menschlichen Blutserum wurde selbst durch eine 1-proz. Lugolsche Lösung nach Stunden nicht wesentlich beeinflusst. Bemerkenswert sind die bei diesen Versuchen zu Tage tretenden stark desodorisierenden Eigenschaften des Jodes.

Die Zusammenfassung der Resultate ergibt, daß wir schon in den 0,01—0,05-proz. Jodjodkaliumlösungen ein Desinfektionsmittel wirksamster Art haben, dem die für die praktische Verwendbarkeit wesentliche Eigenschaft, die der schnellen Wirkung, in hohem Maße eigen ist. Ein Hauptgrund für die Verbannung des Jodes aus der chirurgischen und geburtshilflichen Desinfektionspraxis war in seinen gewebsschädigenden Eigenschaften zu suchen. Tatsächlich kommt aber diesen dünnen den Forderungen der Praxis vollauf genügenden Lugolschen Lösungen diese schädliche Nebenwirkung kaum zu, und in einer reaktiven Hyperämie nach schwachen Gewebsreizen sieht man heute keine so große Schädlichkeit mehr. Nach Senn (l. c.) ist das Jod das „sicherste und kräftigste Antiseptikum und vor allem das Antiseptikum, das am wenigsten die Gewebe verletzt, weil es höchstens lokale aktive Leukocytose macht, die die Rückbildung günstig beeinflusst“. Aber auch von sonstigen üblen Eigenschaften sind diese dünnen, etwa weinfarbenen Jodlösungen frei; sie sind fast geruchlos und greifen die menschliche Haut nicht an. Flecke in der Wäsche verschwinden sehr schnell von selbst. Vernickelte Instrumente werden von ihr nicht angegriffen (Stahlinstrumente leiden indessen bei längerer Berührung mit jodhaltigen Flüssigkeiten).

Soweit Versuche in vitro überhaupt eine Uebertragung und einen Schluß auf praktische Verhältnisse gestatten, glaube ich heute, wo ein großer Teil unserer Chirurgen bewußt oder unbewußt zur Antisepsis zurückzukehren neigt, die dünne (etwa 0,02-proz.) Lugolsche Lösung

als brauchbares und in dieser Konzentration nicht toxisch wirkendes Antiseptikum empfehlen zu können. Insbesondere halte ich sie zur Desinfektion physiologischer und pathologischer Hohlräume, zur Reinigung des Operationsfeldes und namentlich zur Händedesinfektion als Sublimatersatz eines Versuches für wert.

Nachdruck verboten.

Ueber einen neuen elektrisch heizbaren Objektisch für Mikroskope.

Von Dr. med. **Julius Zwintz** und Inj. **Otto Thien**, Wien.

Mit 1 Figur.

Um mikroskopische Objekte bei verschiedenen Temperaturen untersuchen zu können, sind verschiedene heizbare Objektische konstruiert worden. Zuerst verwendete man knieförmig gebogene, metallene Platten, die durch eine Spirituslampe erwärmt wurden. Später benützte man durchbohrte Blechdosen, durch welche man warmes Wasser von bestimmten Temperaturen fließen ließ.

Von den neueren Konstruktionen sind zu erwähnen:

Der Objektisch von S. Th. Stein¹⁾, der aus zwei aneinander genieteten, etwa 2 mm von einander abstehenden Platten besteht, zwischen welche ein Rahmen, der einen spiralförmig aufgewundenen Neusilberdraht, als Heizwiderstand trägt, eingeschoben ist. Ein durch denselben hindurch gesendeter elektrischer Strom, dessen Stärke durch einen Rheostaten reguliert wird, erwärmt den Objektisch.

Der elektrische Objektisch von Siemens²⁾, dessen Heizwiderstand aus einem, auf galvanoplastischem Wege hergestellten Metallniederschlag auf Glimmerplatten besteht.

Der Objektisch von E h m a n n³⁾, der aus einem hohlen Objektisch aus Glas und dem Heizgefäß besteht. Das Heizgefäß besteht aus dem unteren Siedegefäß und dem oberen Wasserreservoir, welche mittels Schlauchleitung mit dem Objektisch verbunden und mit ausgekochtem destillierten Wasser gefüllt werden. Das im Siedegefäß durch eine Gasflamme erwärmte Wasser wird infolge eines geringeren spez. Gewichtes durch die Schlauchleitung in den Objektisch getrieben, von wo es wieder abgekühlt in das Heizgefäß zurückkehrt. Die Regulierung erfolgt durch einen in das Wasserreservoir eingesetzten Wärmeregulator, der, in die Gasleitung eingeschaltet, die Flamme des Mikrobrenners reguliert.

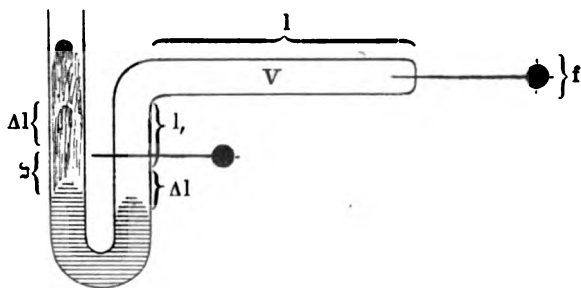
Unser Objektisch besteht aus dem elektrischen Heitzisch und der Reguliervorrichtung. Ersterer besteht aus dem Heizwiderstand, der von einer Metallhülle umschlossen ist, die auch ein Thermometer zum Ablesen der jeweiligen Temperaturen einschließt. Die Regulierung kann auf verschiedene Weise geschehen: 1) Durch zeitweises Ausschalten des Stromes, was geschehen kann, da der Objektisch auch nachher durch längere Zeit die Temperaturen einhält; 2) mit Hilfe eines Rheostaten, und 3) mit folgender automatischer Reguliervorrichtung:

1) Stein, S. Th., Das Licht.

2) Von einem von uns veröffentlicht im „Aerzt. Centralanzeiger.“ Wien 1905.

3) Centralbl. f. Bakt. 1902.

Dieselbe besteht der Hauptsache nach aus einem Luftmanometer, Relais und Regulierungsbatterie. Das erstere besteht aus einer an einem Ende zugeschmolzenen Röhre, an deren anderem Ende ein U-Rohr angeschmolzen ist. An der Biegung desselben ist ein Platinkontakt eingeschmolzen und an seinem offenen Schenkel trägt es einen mit Teilung versehenen, verschiebbaren Stift. Die Regulierung ist folgendermaßen: Der Heizstrom, der durch den Objektisch zum Unterbrecher des Relais geht, erwärmt den Objektisch und damit auch die Luft des in ihm befindlichen ovalen Rohres des Manometers. Dadurch ausgedehnt, drückt sie das im U-Rohr befindliche Quecksilber in dessen offenen Schenkel in die Höhe, bis es den auf bestimmte Höhe, die der gewünschten Temperatur entspricht, eingestellten Stift berührt, wodurch der Stromkreis der Regulierungsbatterie, der durch das Quecksilber und die Spulen des Relais geht, geschlossen wird. Dadurch wird der Heizstrom unterbrochen, der Objektisch erhält keinen Strom, er kühlt ab, das Quecksilber fällt und der Heizstrom wird wieder geschlossen. Durch geeignete Konstruktion des Manometers kann man eine äußerst große Genauigkeit im Einhalten gewünschter Temperaturen erzielen. Was die Teilung auf dem verschiebbaren Stift anbelangt, kann sie sowohl empirisch als auch mathematisch bestimmt werden, wie folgt:



Bezeichnen wir mit l die Länge und mit f den Querschnitt des ovalen, mit l die Länge des angeschmolzenen Schenkels des U-Rohres bis zum Quecksilber und mit f den Querschnitt desselben, so ist das Volumen der im Manometer befindlichen Luft gleich $v = l \cdot f + l \cdot f$, und der Druck derselben $p = b + \delta$, wobei b der Barometerstand und δ die Differenz der Höhe der beiden Quecksilberkuppen bei gewöhnlicher Temperatur t ist. Wird nun die Temperatur auf t , Grade erhöht, so wächst der Druck p zu p_1 , und das Quecksilber steigt in den rechten Schenkel des U-Rohrs. Fragen wir uns nun: um wieviel wird das Hg steigen, wenn wir die Temperatur von t auf t_1 erhöhen. Die Drücke sind in Millimeter Quecksilbersäule angenommen. Erhöhen wir die Temperatur t auf t_1 , so steigt der Druck p auf p_1 , das Quecksilber fällt in dem linken Schenkel um die Strecke Δl und steigt in dem rechten um Δl gegen den früheren Stand. Das Volumen v wird zu v_1 , $v_1 = v + f \cdot \Delta l$. Nach Mariotte und Gay-Lussac ist, wenn α der Ausdehnungskoeffizient der Luft ist, $\alpha = \frac{1}{\alpha} = \frac{1}{273}$ und T die absolute Temperatur gleich $T = 273 + t$ ist, $\frac{p v}{p_1 v_1} = \frac{1 + \alpha t}{1 + \alpha t_1} = \frac{T}{T_1}$, wobei $T_1 = 273 + t_1$ ist.

$$\begin{aligned} \text{Nun ist } p &= b + \vartheta, \text{ so ist} \\ p &= p + 2 \Delta l \\ p &= b + \vartheta + 2 \Delta l \end{aligned}$$

Nun ist $\frac{p \cdot v}{p \cdot v} = \frac{T}{T}$, wie oben gesagt wurde, somit:

$$\frac{p \cdot v}{[1 + \vartheta + 2 \Delta l] \cdot [v + f \cdot \Delta l]} = \frac{T}{T} = \frac{p \cdot v}{1 \cdot v + v \cdot \vartheta + 2 v \cdot \Delta l + 1 \cdot f \cdot \Delta l + 2 f \cdot (\Delta l)^2}$$

und $[b v + v \vartheta + 2 v \cdot \Delta l + b f \cdot \Delta l + 2 f \cdot \Delta l^2] \cdot p \cdot v \cdot \frac{T}{T}$

$$\text{daraus folgt } \Delta l^2 + \Delta l \cdot \left(\frac{b}{2} = \frac{v}{f} \right) + b v + v \vartheta - p \cdot v \cdot \frac{T}{T} = 0$$

$$\text{und } \Delta l = - \frac{1 f + 2 v}{4 f} + \sqrt{\left(\frac{b \cdot f + 2 v}{4 f} \right)^2 - v (b + \vartheta) \left(\frac{T}{T} \right)}$$

und da $(b + \vartheta) = p$ ist, so ist

$$\Delta l = - \frac{b f + 2 v}{4 f} + \sqrt{\left(\frac{1 \cdot f + 2 v}{4 f} \right)^2 - v \cdot p \cdot \left(\frac{T}{T} \right)}$$

Δl ist die Höhe, um die das Quecksilber in dem rechten Schenkel steigt, womit die frühere Frage beantwortet erscheint.

Was die Vorteile dieses Apparates gegenüber den anderen anbetrifft, so bietet er 1) größtmögliche Genauigkeit im Einhalten gewünschter Temperaturen, 2) kann er an jede beliebige Licht- und Kraftleitung direkt angeschlossen werden, sei es Gleich-, Wechsel- und Drehstrom, und kann auch für Batterie- und Akkumulatorenbetrieb eingerichtet werden. 3) Die geringe Größe der Regulierungsvorrichtung und ihre leichte und einfache Handhabung, und 4) als großer, nicht zu unterschätzender Vorteil sein geringer Preis gegenüber den anderen Apparaten.

Nachdruck verboten.

Ueber die bipolare Färbung der Pestmikroben.

[Aus dem Pestlaboratorium zu Kronstadt.]

Von Dr. med. N. van Westenrijk.

Mit 1 Figur.

In meinen Studien des mikroskopischen Bildes der Pestmikroben beim Kultivieren auf Agar-Agar habe ich mich speziell für die Formen interessiert, welche sich bipolar färben lassen, und für die Bedingungen, unter welchen solche Färbung stattfindet. Infolgedessen will ich in diesem Artikel nur die Untersuchungen und Funde erwähnen, welche sich speziell auf die bipolare Färbung beziehen, deren Erwähnung zur Begründung der meine Theorie unterstützenden Grundsätze nicht vermißt werden kann¹⁾.

Einige Gelehrte haben darauf hingewiesen, daß die Pestmikroben sich zuweilen gut bipolar färben lassen und zuweilen gar nicht. Nach Kasansky (1) erwies sich die Färbung gleichmäßig in den Bacillen frischer Kultur auch im Eiter aus Beulen im Anfange der Eiterung;

1) Meine ausführliche Schrift über die Studien der Morphologie der Pestmikroben ist im Russ. Arch. f. Biol. vor kurzem erschienen.

dagegen war sie bipolar bei Bacillen im Blut, bei fortschreitender Eiterung und in älteren Kulturen. Lowson (2) hat mitgeteilt, daß Bacillen aus Beulen im Anfange der Krankheit sich gleichmäßig färbten; sie waren aber ähnlich den Diplokokken während des Höhepunktes der Krankheit, sowie auch im Blute. Nach Kriwoschein und Fuhrmann (3) soll die Zahl der sich bipolar färbenden Bacillen umgekehrt proportional sein dem Alter der Kultur.

Andere Verfasser [Deutsche Pestkommission (4), Zettnoff (5), Klein (6), Kolle (7)] legten das Hauptgewicht der bipolaren Färbung auf die Fachkenntnis der Färbungsmethoden.

Schon bei meinen ersten Untersuchungen auf diesem Gebiete vermutete ich, daß die bipolare Färbung von objektiven Eigenschaften des Bacillenleibes abhängt. Je weiter ich in den Studien fortschritt, desto mehr festigte sich diese Ansicht, bis sie zur festen Ueberzeugung wurde.

Schon in der gewöhnlichen Agarkultur merken wir einen Unterschied im Aussehen der Bacillen, wenn solche von verschiedenen Schichten der Kultur genommen werden. Von der Oberfläche stammende Bacillen lassen sich sehr oft gut bipolar färben, wogegen die aus der Tiefe entnommenen meistens gleichmäßig gefärbt werden und die ersteren an Größe übertreffen.

Diese Untersuchungsmethode ist schwer genau durchzuführen, besonders wenn wir Platindraht oder Platinöse brauchen. Man kann wohl leicht ein wenig Kultur von der Oberfläche abnehmen, dagegen ist es viel umständlicher, eine reine Schöpfung aus der Tiefe zu erhalten. Ich begnügte mich schließlich mit Studien oberer und gemischter Schichten. Um ganz genau getrennte Schichten zu untersuchen, kann man die Mikroben von einem Teile der Oberfläche mit etwas destilliertem Wasser oder Kondensationswasser oder Blutserum vorsichtig abwaschen und sich einer Pipette bedienen; dann mit Hilfe eines Platinspatels den Rest der Kultur, welche am Agar-Agar haftet, mit einem Stückchen desselben auf den Objektträger übertragen, umkehren, das Agar-Agar abnehmen und die oben liegenden Mikroben, welche zu der tiefsten Schicht gehören, zum Präparat benutzen.

Neben den gut bipolar gefärbten Mikroben sind in der obersten Schicht Formen zu beobachten, welche am Rande oder am Ende Substanzverluste in Gestalt einer Scharte tragen. Beide Formen sind meistens oval. Dagegen zeigen die gleichmäßig gefärbten, größeren und stäbchenähnlichen Formen eine schwächere Färbung, worauf schon die Oesterreichische Pestkommittsion (8) hingewiesen hatte. Diese Bacillen haben ein noch schwächer tingiertes Mittelstück.

Derselbe Unterschied der bipolaren Färbung muß sich auch bei verschiedenen Bedingungen des Wachstums ergeben. Man kann sie keineswegs von der Methode des Färbens abhängig machen, da Mikroben aus der untersten Schicht und von der Oberfläche gleichzeitig auf einem Objektträger fixiert und gefärbt wurden.

Dem beschriebenen Unterschied im Aussehen der oberflächlichen und tiefen Mikrobenformen entspricht eine beständige, obwohl unbedeutende Abnahme der Virulenz der Mikroben aus der Tiefe der Kultur. Der Unterschied bestand in einer Verzögerung des Todes der Meerschweinchen. Die letzteren starben von derselben Dosis ($\frac{1}{1000}$ bis $\frac{1}{500}$ der Oese) 1 Tag später, wenn sie mit Mikroben aus der Tiefe geimpft waren. Dasselbe zeigte sich auch bei Versuchen mit Bouillonkulturen, welche denselben Unterschied in den Formen des Wachstums

übereinstimmend mit dem Wachstum auf Agar-Agar darstellen, je nachdem ob sich die Mikroben in einem Häutchen an der Oberfläche oder auf dem Boden entwickeln.

Die Einflüsse, welche der freie Sauerstoffzutritt oder das Fehlen desselben auf das Wachstum der Agar-Agarkulturen ausübt, werden den oben markierten Formenunterschied begreiflicher machen.

Ich untersuchte die Kulturen unter Sauerstoff-, Kohlensäure- und Wasserstoffzufuhr. Wasserstoff und Kohlensäure wurde in Apparaten von Kipp & Mohr aus Zink und Marmor erzeugt und die Gase vor der Zufuhr in mehreren Lösungen gut ausgewaschen. Es wurde verdichteter und gut gewaschener Sauerstoff angewandt. Agar war fortwährend von schwach alkalischer Reaktion auf Lackmus, was gerade vor der Aussaat bestimmt wurde. Es wurde im Thermostaten bis zum Verschwinden des Kondensationswassers getrocknet.

Die Gase wurden in die Probiergläser durch eine Oeffnung eingeführt, bis ein Volumen der Luft herausgedrängt war, das Probierglas wurde hermetisch geschlossen und in den Thermostaten gestellt. Solche Kulturen untersuchte ich von Zeit zu Zeit (nach 2—3 Tagen), jedesmal neues Gas zuführend. Die Reinheit der Kultur wurde selbstverständlich durch die Aussaat kontrolliert. Die Präparate wurden mit absolutem Alkohol 5—10 Minuten fixiert und mit Karbolfuchsin nach Berestneff (9) gefärbt.

Aehnliche Studien der Veränderungen der Mikroben in Gasatmosphären sind bis jetzt nur von Spilmann (10) gemacht worden, und zwar bei unmittelbarer Beobachtung der Mikroben (Milzbrandbacillen) im Blutstropfen auf einem Erwärmungstische. So beschleunigte der Sauerstoff die Teilung der Mikroben, wenn das Blut dem Tiere vor dem Tode abgenommen wurde, und zwar in kurze Stäbchen, dagegen wuchsen die Mikroben nach dem Tode des Tieres schnell, ohne sich zu teilen. Kohlensäure beeinflusste die Mikroben so, daß sie eine Trennung der gegliederten Mikroben, aber keine Größenveränderung förderte.

Meine Methode der Untersuchung war keineswegs so genau, wie die unmittelbare Beobachtung, welche mit Pestbacillen sehr umständlich wäre, doch gab dieselbe stets übereinstimmende Resultate.

Der oben beschriebene Unterschied der Färbungsfähigkeit von Mikroben oberer und tieferer Schichten läßt sich in Sauerstoffatmosphäre kaum konstatieren; es ergibt sich immer eine stärkere Färbung. Dementsprechend erscheinen mehr Formen mit Scharten, entschieden mehr gut bipolar gefärbte Coccobacillen, auch mehr Bruchstücke (vergl. Fig. 1 der Zeichnung).

Die letzteren wurden auch von der Oesterreichischen Pestkommission bei gewöhnlichen Agarkulturen beobachtet und als Erscheinung einer mißlungenen Fixierung und Färbung aufgefaßt; im folgenden gebe ich dafür eine andere Erklärung.

In den allerersten Tagen scheinen die Mikroben sogar größer als sonst; sie sind gut gleichmäßig gefärbt. Von dem 3. Tage an aber kommen Formen ans Tageslicht, welche kleiner sind als die Kontrollpräparate. Es sind vorzugsweise Coccobacillen und erscheinen sehr oft zu zweien. Das letztere weist meiner Meinung nach auf stärkere Vermehrung hin. Wirklich erscheint die Kulturdicke auch makroskopisch etwas größer als gewöhnlich. Die bipolare Färbung der kleinen Coccobacillen ist besonders beachtenswert.

Zum Kontrast möchte ich die Formen, welche unter den Bedin-

gungen der Anaërobie zum Vorschein kommen, darstellen. Die Mikroben wurden in zerschmolzenes hohes Agar-Agar von 38° C mittels Stiches gesät und von der atmosphärischen Luft durch beschichtetes Agar getrennt. 24 Stunden später erschien längs des Stiches eine unbedeutende Kultur, die aus längeren, meistens gleichmäßig gefärbten Stäbchen bestand, von denen nur einzelne mit Scharten versehen waren; Coccobacillen spärlich (Fig. 3 der Zeichnung).

Dagegen erzielte Hesse (11), welcher den Gaswechsel an den Pestbacillen studiert hat, beim Kultivieren in Agar-Agar bei derselben Methode keinen Erfolg, sondern nur in Gelatine.

Präparate von Mikroben, die bei Wasserstoffatmosphäre erhalten wurden, waren den eben beschriebenen gleich.

Ganz außerordentliche Formen erhielt ich beim Kultivieren in Kohlensäureatmosphäre. Das Wachstum war überhaupt unbedeutend. Mikroskopisch herrschten von den allerersten Tagen an die Stäbchen vor. Sie waren viel größer als die in der Kontrolle, manchmal mit winzigen Scharten versehen. Gewöhnlich waren sie gut gefärbt, und zwar setzte sich die Färbung von beiden Polen bis auf den ganz kleinen Teil in der Mitte fort, der ungefärbt blieb und vollständig einer Vakuole ähnlich war; in einigen Stäbchen waren zwei solcher Vakuolen. Die Stäbchen sind manchmal ungetrennt und bilden dann eine Kette. Es tragen diese Stäbchen öfter als die gewöhnlichen ein Säckchen an einem Ende. Bruchformen kommen nie zum Vorschein. Dagegen findet man unter den Stäbchen öfters eine Veränderung, indem sie spindelförmig erscheinen (Fig. 4 der Zeichnung).

Wenn wir die eben beschriebenen Formen miteinander vergleichen, so fällt uns der Unterschied auf zwischen den Formen, welche unter dem Einflusse des Sauerstoffes und denen, die ohne denselben entstehen. Während Sauerstoff vorzugsweise bipolar gefärbte Coccobacillen erzeugt, wachsen bei entgegengesetzten Bedingungen (Anaërobie) die Mikroben hauptsächlich stäbchenförmig, indem sie meistens gleichmäßig oder mit vakuolenartigen Zwischenräumen gefärbt sind.

Ich bin geneigt, solche Veränderung der Form und Färbung dem Mangel an Sauerstoff zuzuschreiben und bezeichne die stäbchenförmigen Mikroben als Formen des Sauerstoffhungers.

Von diesem Standpunkt aus gesehen, wird der Unterschied zwischen den Mikroben von der Oberfläche und der Tiefe der Kultur begreiflich, da die ersteren genug Sauerstoff erhalten, die letzteren dagegen eines freien Sauerstoffzuflusses infolge der sich auf ihnen lagernden Schichten entbehren.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Zur Frühdiagnose und Bakteriologie des Typhus sowie Paratyphus.

[Aus dem Institute für Hygiene und Bakteriologie der Kaiser Wilhelms-Universität Straßburg i. E.]

Von Dr. **Heinrich Kayser**,

früherem I. Assistenten des Institutes, jetzigem Oberarzt I.-R. 172, kommandiert zum Institute.

In den letzten Jahren haben die Methoden, welche uns zu ätiologischen Typhusdiagnosen durch Blut-, Stuhl- und Urinuntersuchungen verhelfen sollen, vielfache Fortschritte gemacht. Aber es ist doch eine gewisse Lücke in diesem Rüstzeug empfunden worden; denn bei der bakteriologischen Prüfung in Fällen von Typhusverdacht gebrach es ohne Zweifel bisher an einer einfachen Untersuchungsart, welche in einer hohen Prozentzahl ätiologische Typhusdiagnosen im allerersten Anfang liefert. Bekanntlich tritt die Agglutinationsreaktion oft erst in der 2. Typhuswoche oder gar noch später auf, und auch die allgemein geübte Untersuchung von Stuhlproben hat selbst mit den besten heutigen Methoden günstigenfalls noch an 50 Proz. Fehlresultate im Typhusbeginn. Mit fortschreitendem Typhus¹⁾ gelingt allerdings der Bacillennachweis im Stuhl und Urin etwas häufiger. Oftmals hat sich deshalb bei uns der Wunsch geltend gemacht, ein brauchbares Verfahren zur Frühdiagnose zu besitzen, das auch vom praktischen Arzte im Hause geführt werden kann.

Wohl können nach unseren Befunden der Blutbouillonkolben nach Castellani u. a. sowie die Blutagarplatten nach Schottmüller hier häufig wertvolle Dienste leisten, aber diese Methoden ermöglichen einmal keinen leichten Versand der beschickten Materialien, oder sie lassen sich vom Arzte draußen in der Praxis nicht ausführen; deshalb kommen sie wohl nur für Kliniken und Krankenhäuser mit Laboratoriumsbetrieb in Betracht.

Im folgenden soll nach einer kurzen Beschreibung der von mir angewandten Art der Blutkultur über die bakteriologischen Aufzeichnungen bei einer Reihe von Untersuchungen an Typhen und Paratyphen berichtet werden, da sie ein großes vielseitig durcharbeitetes Material darstellen. Ueber die klinischen Schlussfolgerungen ist an anderer Stelle die Rede²⁾.

Von H. Conradi³⁾ ging im Herbste 1904 zuerst der Vorschlag aus, kleine Mengen Galle (1,0 ccm) mit Patientenblut (0,5 ccm) zu versetzen, um etwa vorhandene Typhusbacillen anzureichern. Conradi hat auf diese Weise Blut untersucht und teilte Ende des Jahres mit, daß er gegen 40 Proz. positive Resultate habe. Später verwendete er Rindergalle, mit Glycerin und Pepton versetzt⁴⁾, zur Blut-anreicherung.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. J. Forster, welcher die erste

1) Cf. Brion, A. und Kayser, H., Dtsches Arch. f. klin. Med. Bd. LXXXV. 1906. p. 525.

2) Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 17.

3) Leiterkonf. in Saarbrücken. 1904. — Leiterkonf. in Straßburg. Dez. 1904.

4) Conradi, H., Dtsche med. Wochenschr. 1906. No. 2.

Angabe Conradis zu verwerten wünschte, habe ich im Oktober 1904 die Prüfung von Galle zu Blutkulturzwecken begonnen und seit nunmehr über 1½ Jahren mit dem mir von Herrn Prof. L. v. Krehl gütigst zur Verfügung gestellten Material der medizinischen Klinik fortgesetzt. Auf Grund meiner Ergebnisse halte ich mich für berechtigt, eine bestimmte Art der Verwendung reiner Galle als für die Praxis äußerst brauchbar und vollkommen zuverlässig vorzuschlagen.

Gestützt auf meine Züchtungsbefunde und im Anschluß an experimentelle Erfahrungen erachte ich für Blutanreicherungs Zwecke einen Zusatz zur reinen Rindergalle für unnötig und in manchen Fällen direkt für unzumutbar. Man muß nur die genügende Menge Galle heranziehen, da zu kleine Ausmessungen derselben bisweilen bei der Blutkultur versagen (s. die Tabelle). — Es genügen 5 ccm steriler Rindergalle. Sie werden in Röhrchen bereitgehalten und am Krankenbett mit Blut versetzt, und zwar können bis zu ca. 2,5 ccm Blut in dieser Gallenröhre aufgefangen werden. Das Material entnimmt man an beliebiger Stelle, sei es Ohr läppchen oder Fingerkuppe, am sichersten aber vermittelt Spritze aus einer Ellenbeugenvene nach ordentlicher Desinfektion der Stelle. Die Waschung mit Seife, Spiritus, Aether und nachfolgendem Desinficiens genügt. Letzteres wird vor der Blutentnahme mit frisch abgekochtem Wasser von der Haut gespült. — Diese Gallen-Blutmischung kommt auf ca. 14—20 Stunden in 37° — oft genügt auch eine kürzere Frist — worauf etwa vorhanden gewesene wenige Keime in großer Menge, zumeist als Reinkultur, gewachsen sind. Ich bringe einige Tropfen der angereicherten Blutmischung auf die Endo- oder Drigalski-Conradi-Agarplatte und verteile mit dem gebogenen Glasstabe. Gehen überhaupt Keime auf, so sind nach der obengenannten Zeit zumeist unzählige Kolonien auf dieser Ausstrichplatte. Eine etwaige geringe Saprophytenverunreinigung bei der Blutentnahme beeinträchtigt das diagnostische Resultat zumeist nicht, wie ich mich mehrfach überzeugen konnte; die Typhus- oder Paratyphuskeime überwuchern dann gewöhnlich. Letzteres ist eine praktisch bedeutsame Nebenwirkung der reinen Galle ohne Zusätze.

Zur Anstellung von Vergleichen sind zwei verschiedene Blutmengen und zwei Gallenabmessungen untersucht: 0,5 ccm mit der kleinen Gallenmenge von 1 ccm, ca. 2,5 ccm in der 5 ccm-Gallenröhre, ferner in letzterer mehrfach auch 0,5 ccm Blut — alles angereichert — sowie schließlich 0,5 ccm Blut in 1,0 ccm Galle aufgefangen und ausgestrichen (auf der Endo-Platte) ohne Anreicherung.

In der nun folgenden Haupttabelle meiner Resultate habe ich die klinischen Notizen sowie den gleichzeitigen Agglutinationsbefund neben der Stuhl-, Urin- und Blutkultur verzeichnet. Wo die Agglutination oder Blutzüchtung negativ ausfiel, haben wir immer Stuhl und Urin während des Fiebers untersucht, sonst vielfach. — T bedeutet Eberth-Gaffkysche Typhusbacillen, A Paratyphusbacillen des Brion-Kayserschen Typus A, B solche des Schottmüllerschen Typus B. Die Agglutinationen sind makroskopisch in Verdünnungen 1:100 mit lebendem jungen Agarrasen geprüft (s. Tabelle).

Aus diesen Resultaten von 117 Typhen und 7 Paratyphen (2 des Typus A, 5 des Typus B) ergibt sich, was zunächst die Agglutination anlangt, daß diese Probe 24mal versagte und 101mal = total in 81 Proz., eine „Gruppendiagnose“¹⁾ ermöglichte, oder vielmehr stützte.

1) Cf. Dtsches Arch. f. klin. Med. Bd. LXXXV. 1906. p. 552 ff.

Bei dieser Zahl müssen wir in Rechnung ziehen, daß nur 26 Fälle in der 1. Woche, die übrigen 99 von der 2. Woche ab zur Untersuchung gelangten. In der 3. Woche sind nur mehr 7 Proz. der Gruber-Widalschen Prüfungen negativ, in der 4. und 5. Woche alle positiv. — 3mal = in fast 25 Proz., konnten wir eine bakteriologische Festigung des Typhusverdachtes allein durch die Agglutination erbringen, da Stuhl-, Urin- und Blutkulturversuche in allen diesen Fällen versagt hatten.

Die Erscheinung der Gruppenagglutination¹⁾ kam entschieden häufiger bei schweren als bei leichten Fällen vor: Während etwa 20 Proz. der schweren und sehr schweren Fälle dieses Phänomen aufwiesen, haben es die mittelschweren in ca. 12 Proz., die leichten in ca. 11 Proz. Dabei war aber nur in etwa 1 Proz. das Agglutinationsmaximum nicht spezifisch.

Der Züchtungsversuch mit Stuhl²⁾ und Urin hat für sich eine ätiologische Diagnose 3mal stellen helfen, wo Blutzüchtung und Agglutinationsprobe versagt hatten; 6mal ließ die Blutkultur im Stich, während die Stuhlprobe Krankheitskeime lieferte (bei gleichzeitiger Gruber-Widalscher Reaktion). Mit dem Fortschreiten des Typhus haben Stuhlprüfungen mehr Aussicht auf Erfolg als am Anfang und sie sollen deshalb nicht versäumt werden.

Aber sowohl Agglutinationsprobe wie Bacillenbefund im Stuhl und Urin allein dürfen heutzutage nur unter Anwendung sorgfältiger klinischer Kritik zur Diagnosenstellung mitbenutzt werden. Kennen wir doch nur schon in der Stadt Straßburg seit den Typhusbekämpfungsarbeiten mehrere „Bacillenträger“, die sich als Gesunde unter ihren Mitmenschen bewegen, und welche fast in jedem Stuhl Typhuskeime entleeren: das Blut einzelner gibt in beträchtlichen Verdünnungen, bis zu 1:3000, die Gruber-Widalsche Probe. Es sind zumeist Personen, welche Angaben über einen früheren Typhus machen können; aber bei den bekannten atypischen und ambulanten Formen des Abdominalis kommt es auch vor, daß sie nichts von einem typhusartigen früheren Leiden wissen. Erkrankt nun ein solcher Bacillenträger an irgend einer akut fieberhaften Affektion, die klinisch vielleicht Typhusverdacht erweckt, so wird das Resultat der bakteriologischen Untersuchung den diagnostizierenden Arzt unter Umständen irreführen. — In der Tat erlebten wir es, daß bei einem im November 1905 akut erkrankten 28-jährigen Manne Sch. durch eine positive Stuhlzüchtung die Diagnosenstellung verkehrt geleitet wurde. Es handelte sich, wie die Sektion in Verbindung mit den Leichenmaterialuntersuchungen zeigte, um einen Typhusbacillenträger mit miliarer Tuberkulose. Die Blutanreicherung in der Gallenröhre hatte keine Keime ergeben. — Solche Vorkommnisse müssen aber wohl als große Seltenheiten verzeichnet werden, denn die Prozentzahlen, in denen man bisher unter Gesunden „Bacillenträger“ herausfand, bewegen sich um 0,5³⁾.

Das klinisch-bakteriologisch einwandfreie Hilfsmittel zur Typhus- und Paratyphusdiagnose bleibt demnach schließlich die Blutkultur steril entnommenen Materials. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, kann, insbesondere zur Frühdiagnose

1) Cf. Arch. f. Hyg. Bd. LVII. 1906. p. 75 ff.

— 2) Malachitgrünanreicherung nach Loeffler-Lentz-Klinger.

3) Cf. Minelli, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. Heft 4. p. 406. Dasselbst die Literatur.

No.	Erkrankung am	Patient	Charakteristik des Falles	Mit Galle 1,0 0,5 ccm Blut an- gereichert gezüchtet	Blutplatte mit 0,5 ccm ohne An- reiche- rung	Mit 5,0 ccm Gallen- röhre ca. 2,5 ccm Blut angereichert gezüchtet	Während des Fiebers		
							Gleich- zeitig Agglu- tination	Stuhl	Urin
1	13. 9. 04	Frau D.	mittelschwer	0	0	0	+	0	0
2	22. 9. 04	Frl. Sch.	sehr schwer	∞ Typhusbacillen	+ 6 Kol.	∞ Typhusbacillen	+	0	0
3	8. 10. 04	Frl. M.	leicht	"	+ 75 "	"	+	0	0
4	9. 10. 04	Schwester Fr.	schwer	"	0	"	+	0	0
5	6. 10. 04	Herr B.	sehr schwer	∞	+ 3 Kol.	"	+	+	0
6	12. 10. 04	Herr D.	mittelschwer	∞	+ 5 "	"	+	+	0
7	14. 10. 04	Frl. Di.	"	∞	+ 4 "	"	+	0	0
8	26. 10. 04	Herr Br.	schwer	0	0	"	+	0	0
9	6. 11. 04	Frl. Str.	" s. No. 123	0	0	"	+	0	0
10	11. 11. 04	Frl. Schn.	"	0	0	"	+	0	0
11	12. 11. 04	Frl. Do.	leicht	0	0	∞ Paratyphusbac. Typus B	+	0	0
12	6. 11. 04	Frl. Fo.	"	0	0	0	+	0	0
13	16. 11. 04	Herr Lo.	mittelschwer	0	+ 1 Kol.	∞ Typhusbacillen	+	0	0
14	1. 11. 04	Frau K.	leicht	0	0	0	+	0	0
15	24. 10. 04	Herr Bar.	sehr schwer, letal Ende Nov. 04	0	0	∞ Typhusbacillen	+	+	+
16	24. 11. 04	Frau Gl.	schwer	0	0	0	+	0	0
17	26. 11. 04	Herr Ke.	sehr schwer, letal 12. 12. 04.	0	0	∞ Typhusbacillen	+	+	0
18	15. 11. 04	Herr Vo.	sehr schwer	∞ Typhusbacillen	+ 7 Kol.	∞	+	0	0
19	2. 12. 04	Herr Ha.	schwer	0	0	"	+	0	0
20	26. 11. 04	Herr Fo. A.	leicht	0	0	"	+	0	0
21	27. 11. 04	Herr Fo. F.	schwer	0	0	0	+	0	0
22	6. 12. 04	Herr R.	"	∞ Typhusbacillen	0	∞ Typhusbacillen	+	+	0
23	17. 12. 04	Frl. Di.	"	0	0	0	+	+	0
24	15. 1. 05	Herr We.	mittelschwer	∞ Paratyphusbac. Typus A	+ 8 Kol.	∞ Paratyphusbac. Typus A	+	0	+
25	2. 2. 05	Frau N.	sehr schwer, 18. 2. 05 letal	0	0	∞ Typhusbacillen	+	0	0
26	9. 2. 05	Frl. Du., s. No. 124	mittelschwer	0	0	∞	+	0	0
27	2. 2. 05	Herr A.	sehr schwer, 5. 3. 05 letal	0	0	0	+	+	0

[illegible]

No.	Erkrankung am	Untersucht am wievielten Tage	Patient	Charakteristik des Falles	Mit Galle 1.0 0,5 ccm Blut an- gereichert gezüchtet	Blutplatte mit 0,5 ccm ohne An- reiche- rung	Mit 5,0 ccm Gallen- röhre ca. 2,5 ccm Blut angereichert gezüchtet	Gleich- zeitig Agglu- tination	Während des Fiebers	
									Stuhl	Urin
63	15. 7. 05	14.	Herr Di.	leicht	0	0	0	+	T	+
64	21. 7. 05	12.	Herr We.	schwer	0	+	∞ Typhusbacillen	+	T	+
65	20. 7. 05	20.	Frl. Sch.	mittelschwer	0	0	0	+	T	0
66	21. 7. 05	13.	Frl. Ku.	"	0	0	0	+	T	0
67	4. 8. 05	11.	Frau K.	"	0	0	0	+	T	0
68	15. 8. 05	12.	Frl. E.	leicht	0	0	0	+	T	0
69	5. 8. 05	21.	Frl. Ge.	sehr schwer, 5. 9. 05 letal	0	0	0	+	T	0
70	6. 8. 05	23.	Frau Gi.	leicht	0	0	0	+	T	0
71	20. 8. 05	10.	Frl. Scho.	mittelschwer	∞ Typhusbacillen	0	∞ Typhusbacillen	+	T	0
72	11. 8. 05	4.	Herr Du.	leicht	0	0	∞	+	0	0
73	10. 8. 05	14.	Herr Wi.	sehr schwer, 31. 8. 05 letal	0	0	0	+	0	0
74	7. 8. 05	15.	Herr Br.	mittelschwer	0	0	∞ Typhusbacillen	+	T	0
75	14. 8. 05	10.	Herr Me.	sehr schwer	0	0	0	+	0	0
76	14. 8. 05	15.	Herr Me.	"	∞ Typhusbacillen	0	∞ Typhusbacillen	0	0	0
77	15. 8. 05	10.	Herr Esch.	"	0	0	∞	0	0	0
78	15. 8. 05	14.	Herr Esch.	"	0	0	0	0	0	0
79	14. 8. 05	16.	Frl. Be.	"	0	0	0	+	0	0
80	28. 8. 05	11.	Frl. Schn.	12. 9. 05 letal	0	0	∞ Typhusbacillen	+	T	0
81	29. 8. 05	9.	Frl. Dr.	leicht	0	0	∞	+	0	0
82	3. 7. 05	10.	Frau O.	"	0	+	∞	0	0	0
83	6. 7. 05	14.	Frau U.	mittelschwer-	0	2 Kol.	"	+	0	0
84	6. 7. 05	21.	Frau U.	leicht	0	0	0	+	0	0
85	16. 7. 05	7.	Frau St., s. No. 86	"	0	0	∞ Paratyphusbac. Typus B	+	0	0
86	16. 7. 05	11.	Frau St., s. No. 85	sehr schwer, 27. 7. 05 letal	0	0	∞ Paratyphusbac. Typus B	+	0	0
87	2. 7. 05	19.	Frau Me.	sehr schwer, 27. 7. 05 letal	0	0	∞ Typhusbacillen	+	0	0
88	16. 8. 05	10.	Herr Bo.	mittelschwer	∞ Typhusbacillen	0	∞	+	0	0
89	28. 8. 05	5.	Herr St.	schwer	0	0	0	+	0	0
90	27. 8. 05	16.	Frl. St.	sehr leicht	0	0	0	+	0	0
				leicht	0	+	0	+	B	0

[illegible]

des Typhus, die Anreicherung von am besten etwa 2,5 ccm unter sterilen Kautelen gewonnenen Blutes in 5 ccm steriler reiner Rinder-galle¹⁾ als ausnehmend diagnostisch brauchbar bezeichnet werden. Sind doch bei allen Typhen, welche in der ersten Woche zur Untersuchung kamen, die Erreger auf diese Weise aus dem Blute gezüchtet, in der 2. Woche bei leichten in 40 Proz., mittelschweren 63 Proz., schweren 80 Proz., sehr schweren 70 Proz., in der 3. Woche bei leichten 20 Proz., mittelschweren 40 Proz., schweren 67 Proz., sehr schweren 67 Proz. — Von meinen Paratyphen fielen, ebenso untersucht, in der 1. Woche 80 Proz. der Anreicherungen positiv aus, in der 2. Woche 33 $\frac{1}{3}$ Proz. Die Paratyphusbacillen verschwanden also durchschnittlich früher aus dem Blute wie die Typhusbacillen.

Die Blutuntersuchung ermöglichte also weitaus die meisten Diagnosen bei unserem Verdachtsmaterial, im Typhusbeginne die oben beschriebene Blutanreicherung, in späteren Wochen vor allem die Agglutinationsprobe, welche stets neben dem Anreicherungsverfahren vorgenommen werden sollte.

1) In versandfähigen gummiverschlossenen Röhrchen mit postvorschriftsmäßigen Hüllen bei E. Merck in Darmstadt erhältlich.

Inhalt.

- Bail, Oskar und Weil, Edmund,** Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte. (Forts.), p. 139.
- Bosc, F. J.,** Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires). IV. La Syphilis. (Forts.), p. 114.
- Goebel, W.,** Ueber die desinfizierenden Eigenschaften Lugolscher Jodlösungen. (Schluß.), p. 176.
- ✓ **Hantemüller, O.,** Immunisierung gegen Hühnercholera mit Aggressinen und Bakterienaufschwemmungen, p. 170.
- Kayser, Heinrich,** Zur Frühdiagnose und Bakteriologie des Typhus sowie Paratyphus, p. 185.
- Lüdke, H.,** Beiträge zur Kenntnis der Hämagglutinine. (Forts.), p. 150.
- Nedrigallow, W.,** Zur Frage über die spezifische Natur des Scharlachstreptococcus. (Schluß.), p. 102.
- ✓ **Saito, S.,** Ueber den Eiinhalt des Distomum spathulatum und die morphologische Beschaffenheit seines Embryos, p. 133.
- Saling, Theodor,** Zur Kritik der Spirochaete pallida Schaud. (Schluß), p. 120.
- Shibayama, G.,** Zur Agglutinoidfrage. (Schluß.), p. 144.
- Siegel, J.,** Zur Kritik der bisherigen Cytorrhysesarbeiten, p. 128.
- Stansiale, Rodolfo,** Die Bakterien der Harnröhre unter normalen Verhältnissen und bei Gonorrhoe. (Forts.), p. 108.
- Tanaka, Kelsuke,** Ueber meine japanische Kedani-Krankheit. (Forts.), p. 104.
- Tizzoni, Guido und Bongiovanni, Alessandro,** Weiteres über die Behandlung der Wut mittels Radiumstrahlen und über den Mechanismus ihrer Wirkung. (Schluß.), p. 161.
- Tomarkin, E.,** Ueber einen Desinfektionsversuch mittelst des Flüggeschen Formaldehydapparates. (Forts.), p. 174.
- van Westenrijk, N.,** Ueber die bipolare Färbung der Pestmikroben, p. 181.
- Wand, Martin,** Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterien species, p. 97.
- Zlatogoroff, S. J.,** Ueber die Anwendung des Streptokokkenimpfstoffes bei Scharlach. (Schluß.), p. 156.
- ✓ **Zwints, Julius und Thien, Otto,** Ueber einen neuen elektrisch heizbaren Objektisch für Mikroskope, p. 179.

Nachdruck verboten.

**Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration
für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft
ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender
Bakterienspecies.**

[Aus dem Botanischen Institute der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Arthur Meyer.]

Von **Martin Wund.**

Mit 4 Figuren.

(Fortsetzung.)

Paul Bert (1873 und 1875): *Myxoderma aceti* (Gemenge verschiedener Bakterien) wächst bei einer Atmosphäre Sauerstoffdruck schwach, bei 5 Atmosphären Sauerstoffdruck nicht. Großmann und Mayerhausen (1877): Die Untersuchungen haben wenig Bedeutung. Unbekannte Bakteriengemenge: Die Oidien schwärmen in reinem Sauerstoff lebhafter als in Luft. Bei 5–7 Atmosphären Sauerstoffdruck hört das Schwärmen zwischen 6 und 20 Stunden auf. (Doch ist es zweifelhaft, ob nicht andere Ursachen als die hohe Sauerstoffspannung der Grund gewesen sind.) Wossnessenski (1884): *Bacillus anthracis*. Bei 35° entwickelt er sich bei bis 13 Atmosphären Luftdruck gut und bildete Sporen. Die Virulenz war groß. Ueber 13 Atmosphären wächst er nicht mehr. Sporenkeimung tritt nicht ein. Die Sporen starben aber unter einem Druck von 15–26 Atmosphären nicht ab in 6 Tagen. Er beobachtete dabei Unterschiede zwischen den mit viel und den mit wenig Nährbouillon besickten Kulturen. Winogradski (1887 und 1888) zeigte qualitativ, daß die Schwefelbakterien Sauerstoffspannungen lieben, die geringer sind als die in der Luft herrschende. Fränkel (1889) p. 362: „Mit Ausnahme der streng anaëroben Mikroorganismen, welche im Sauerstoff (reinem Sauerstoff) natürlich versagten, gediehen alle übrigen Arten, auch die sogenannten fakultativ anaëroben, z. B. der *Bacillus* der Mäuseseptikämie und der Friedländersche *Pneumococcus* im Sauerstoff auf das allervorteillichste, und es ließ sich an diesen, wie bei den anderen Bakterien sogar eine deutliche Beschleunigung der Entwicklung in jedem Falle wahrnehmen.“ Untersucht wurden: *Micrococcus prodigiosus*, *Bacillus indicus*, gelbe Sarcine, orange Sarcine, Heubacillus, Wurzelbacillus, *Bacillus megatherium*, roter *Bacillus* aus Wasser, violetter *Bacillus* aus Wasser, fluoreszierender *Bacillus* aus Wasser, phosphoreszierender (nicht verflüssigender) *Bacillus*, *Proteus vulgaris*, *Bacterium Zopfii*, *Bacillus* der blauen Milch, *Bacillus acid. lact.* (Hüppe), *Bacillus butyricus* (Hüppe), rosa Hefe, schwarze Hefe, Weißbierhefe, Milzbrandbacillus, *Bacillus* der Cholera asiatica, Finklers *Bacillus*, Denekes *Bacillus*, Friedländers *Pneumobakterium*, *Micrococcus tetragenus*, *Bacillus* des Typhus abdominalis, Emmerichs *Bacillus*, Briegers *Bacillus*, *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Staphylococcus pyogenes albus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus erysipclatis*, *Bacillus pyocyaneus*, *Bacillus* der Hühnercholera, *Bacillus* der Kaninchenseptikämie, *Bacillus* des

Schweinerotlaufs, Rauschbrandbacillus, Bacillus des malignen Oedems. Chudjakow (1896): *Bacteridium butyricum* (?) bei 5 mm Luftdruck (0,13 Proz. Sauerstoff) lebhaft Entwicklung, bei 10 mm Luftdruck schwaches Wachstum, bei 15 mm Luftdruck kein Wachstum. Das Maximum liegt also zwischen 10 und 15 mm. *Clostridium butyricum* (?) wächst bei 10 mm gut. *Bacillus oedematis maligni* wächst bei 20 mm gut; *Bacillus tetani* wächst bei 22 mm gut; *Bacillus Chauvæi* wächst bei 40 mm gut; bei *Clostridium butyricum* sind nach 15-stündiger Einwirkung von Luft die Oidien getötet. Sporen waren nach 265 Tagen in Luft geschwächt. *Bacillus subtilis* wächst noch bei 10 mm, nicht bei 5 mm Luftdruck, wächst auf Glycerinpepton bei 3 Atmosphären, nicht bei 4 Atmosphären Sauerstoffdruck. *Clostridium viscosum* (?) wächst bei 1 Atmosphäre, nicht mehr bei 2 Atmosphären Sauerstoffdruck, in Pepton allein bei 2,5 Atmosphären Sauerstoffdruck noch Wachstum. Nach 14-tägiger Einwirkung von 4 Atmosphären Sauerstoffdruck getötet, noch nicht nach 4-tägiger Einwirkung von 3 Atmosphären. In Glycerinnährlösung entwickelt es sich bei 5 mm Luftdruck noch kümmerlich. Arloing (1900): Tuberkelbacillus, 2—2,5 Atmosphären Sauerstoffdruck schädigen den Spaltpilz schon deutlich. Matzuschita (1902): *Bacillus anthracis*, p. 56: In Wasser kein Wachstum, Sporenbildung erlischt bei 32,1 mm, ist bei 49 mm noch vorhanden. p. 5: Wahrscheinlich bei 0 mm noch spärliches Wachstum. Bei 60 mm noch üppige Entwicklung. Optimum für Wachstum = normaler Luftdruck, Optimum für Sporenbildung = normaler Luftdruck. *Bacillus subtilis*, p. 56: Bildet bei 49 mm keine Sporen, in Wasserstoff kein Wachstum. p. 58: Wahrscheinlich bei 0 mm

Nähr-substrat	Raum-inhalt der Glocke	Luftdruck	Sauerstoff-gehalt in der Glocke	Wasserstoff-gehalt in der Glocke	Ver-suchsdauer in Tagen	Intensität der Sporenbildung, Tageanzahl nach Öffnen d. Glocke bei normalem Luftdr.	Wachstum
	ccm	mm	ccm	ccm		sofort 1 2	

Bacillus anthracis (bei Zimmertemperatur).

Kartoffel	—	normal	normal	0	—	—	I	II	üppig
Agar	—	"	"	0	—	—	0	II	
Gelatine	—	"	"	0	—	—	0	II	
Kartoffel	2620	250,0	181,92	0	4	0	II	—	üppig
Agar	2620	250,0	181,92	0	4	I	II	—	
Kartoffel	2620	117,0	86,89	0	5	I	II	V	
Agar	2620	117,0	86,89	0	5	0	0	V	
"	2620	60,0	43,00	2413	9	0	—	—	
"	2990	55,0	45,06	0	8	III	—	—	
Gelatine	2990	55,0	45,06	0	8	II	—	—	
Agar	2620	49,0	36,54	0	6	IV	—	—	
Kartoffel	2620	49,0	36,54	0	6	0	X	III	
Agar	2950	32,1	26,21	0	5	0	—	II	
"	2510	21,3	11,00	0	6	0	—	—	schwach
Gelatine	2510	21,3	11,00	0	6	0	—	—	
Agar	2620	12,4	9,02	0	11	0	0	—	
"	2620	4 × nach jedesm. Zuleitung von H auf 250 mm ausgepumpt	0,008	867	16	0	I	II	
"	2275	4 × auf 208 mm ausgepumpt	0,000 00044	620	12	0	II	—	
"									

Nähr- substrat	Raum- inhalt der Glocke	Luftdruck	Sauerstoffgehalt in der Glocke	Wasserstoff- gehalt in der Glocke	Ver- suchs- dauer in Tagen	Intensität der Sporenbildung. Tageanzahl nach Öffnen d. Glocke bei nor- malem Luftdr.			Wachs- tum
						sofort	1	2	
ccm	mm	ccm	ccm	ccm					

Bacillus subtilis (bei Zimmertemperatur).

Kartoffel	—	normal	normal	0	—	—	0	II	üppig
Agar	—	"	"	0	—	—	II	IV	
Gelatine	—	"	"	0	—	—	II	III	
Kartoffel	2620	250,0	181,92	0	4	II	IV	—	üppig
Agar	2620	250,0	181,92	0	4	IV	—	—	
Kartoffel	2620	117,0	86,89	0	5	I	—	—	
Agar	2620	117,0	86,89	0	5	0	—	—	sehr schwach
Agar	2620	60,0	43,00	2413	9	IV	—	—	
Kartoffel	2620	49,0	36,59	0	6	0	—	—	
Agar	2620	49,0	36,59	0	6	0	—	—	üppig
Gelatine	2510	21,3	11,01	0	6	0	—	—	Spur
Agar	2620	4 × auf 250 mm ausgepumpt	0,08	867	16	0	—	—	üppig undeutlich
"	2275	5 × auf 208 mm ausgepumpt	0,000 00044	620	12	0	—	—	mäßig

Bacillus brevis (lactis No. I Flüge) bei Zimmertemperatur.

Agar	—	normal	normal	0	—	—	0	II	üppig
Gelatine	—	"	"	0	—	—	0	II	
Agar	2620	60,0	43,00	2413,00	9	0	—	—	
"	2950	32,1	26,21	0	5	X	—	—	üppig
"	2510	21,3	11,01	0	6	0	—	—	
"	2620	12,4	9,02	0	11	0	—	—	
"	2620	4 × auf 250 mm ausgepumpt	0,008	867,00	16	I	—	—	üppig
"	2275	5 × auf 208 mm ausgepumpt	0,000 000 44	620,0	12	III	—	—	
"	2620	6 × auf 257,5 mm ausgepumpt	0,000 000 000 000 133	914,77	16	0	—	—	
"	2950	5 × auf 60 mm ausgepumpt	0,000 000 000 000 045	2950,00	14	II	—	—	üppig
"	—	—	0	rein. H.	5	I	—	—	
"	—	—	0	" "	6	III	—	—	

Clostridium butyricum (bei Zimmertemperatur).

Agar	2950	32,1	26,21	0	5	0	—	—	kein Wachs- tum
Gelatine	2990	210,0	172,00	0	9	0	—	—	
Gelatine	2990	210,0	172,00	2164	4	0	—	—	
Agar	2620	12,4	9,02	0	11	0	—	—	ziem- lich üppig
Gelatine	2620	4 × auf 250 mm ausgepumpt	0,008	867	16	V	—	—	
Agar	2620	4 × auf 250 mm ausgepumpt	0,008	867	16	IV	—	—	
Gelatine	2275	5 × auf 208 mm ausgepumpt	0,000 000 44	620	12	III	—	—	üppig
"	2620	6 × auf 257,5 mm ausgepumpt	0,000 000 000 000 133	914,77	16	II	—	—	
"	2620	6 × auf 257,5 mm ausgepumpt	0,000 000 000 000 133	914,77	16	IV	—	—	
"	2950	5 × auf 60 mm ausgepumpt	0,000 000 000 000 045	2970	14	V	—	—	üppig
"	—	—	0	rein. H.	10	X	IV	—	
"	—	—	0	" "	16	III	V	—	
Agar	—	—	0	" "	16	II	IV	—	üppig

Druck noch spärliches Wachstum. Bei 60 mm noch üppige Entwicklung. Optimum für Wachstum = normaler Luftdruck, Optimum für Sporenbildung = normaler Luftdruck. Sorte *Bacillus mycoides*, p. 56: In Wasserstoff kein Wachstum; wahrscheinlich bei 0 mm noch spärliches Wachstum. Bei 60 mm noch üppige Entwicklung. Optimum für Wachstum = normaler Luftdruck, Optimum für Sporenbildung = normaler Luftdruck. Sorte *Bacillus implexus*, p. 56: Im Wasserstoff kein Wachstum. Sorte *Bacillus vulgatus*, p. 56: In Wasserstoff kein Wachstum. Sorte *Bacillus vulgatus ruber*, p. 56: In Wasserstoff kein Wachstum. Sorte *Bacillus pseudobutyricus*, p. 56: In Wasserstoff kein Wachstum. *Bacillus brevis* (?), p. 56: Bildet in Wasserstoff langsamer Sporen als in Luft. p. 59: Läßt bei verschiedenem Sauerstoffgehalt keine besondere Einwirkung erkennen. Sorte *Bacillus x*, p. 56: Bildet in Wasserstoff langsamer Sporen als in Luft. p. 59: Läßt bei verschiedenem Sauerstoffgehalt keine besondere Einwirkung erkennen. Optimum für Wachstum = normaler Luftdruck, Optimum für Sporenbildung = normaler Luftdruck. *Bacillus oedematis maligni*, p. 57: In Wasserstoff nach 3 Tagen Sporen; bei Luftzutritt nach einem Tage. Maximum für Wachstum = 0,008 ccm Sauerstoff in 2620 ccm Glockeninhalte. Optimum für Wachstum = 0, Optimum für Sporenbildung = normaler Luftdruck mit ? (ebenso für die folgenden vier Species). *Bacillus sporogenes* (?), p. 57: In Wasserstoff nach 4 Tagen Sporen. Bei Luftzutritt nach einem Tage Sporen. Maximum für Wachstum = 0,008 ccm Sauerstoff in 2620 ccm Glockeninhalte. Optimum für Wachstum = 0. Sorte *Clostridium butyricum*: Maximum für Wachstum = 0,008 ccm Sauerstoff in einer Glocke, welche 2620 ccm Raum enthält. Optimum für Wachstum = 0. p. 57: In Wasserstoff nach 4 Tagen Sporen; bei Luftzutritt nach einem Tage Sporen. *Bacillus anthracis symptomatici*, p. 57: In Wasserstoff nach 8 Tagen Sporen; bei Luftzutritt nach einem Tage Sporen. Maximum für Wachstum 0,008 ccm Sauerstoff in einer Glocke, welche 2620 ccm Rauminhalt hat. Optimum = 0. *Bacillus botulinus*, p. 57: In Wasserstoff nach 20 Tagen Sporen; bei Luftzutritt nach 2–3 Tagen Sporen. Maximum für Wachstum = wie vorher, Optimum = 0.

Die vorstehenden Tabellen sind aus Matzuschitas Arbeit (p. 97–99) abgedruckt. Der Apparat (p. 22), dessen Glocke 2620 ccm faßte, schloß wohl nicht genügend luftdicht, oder der Wasserstoff war nicht sauerstofffrei; daraus wird sich wohl z. B. die Angabe erklären, daß *Bacillus subtilis* bei einem Gehalte von 0,000 000 44 ccm Sauerstoff in 2620 ccm noch mäßig wachse.

Porodko (1905): Temperatur 25–27° C. Nährgelatine: 1 Proz. Pepton, 4 Proz. Rohrzucker, 0,5 Proz. Fleischextrakt, 12 Proz. Gelatine. Es wurde nur das Wachstum der Oidien verfolgt. Bei den nicht verflüssigenden Arten ist die Breite der Striche in Millimetern angegeben. Bei den Gelatine verflüssigenden Arten ist der Grad der Verflüssigung nur annähernd bestimmt. Der Grad der Farbstoffbildung bei den betreffenden Arten ist ebenfalls mitgeteilt. Die Versuche dauerten meist nur 4 Tage (selten 2, 3, 6 Tage).

Ich setze als Beispiele zuerst einige Tabellen über einige wahrscheinlich richtig bestimmte und eine ziemlich eindeutige Species hierher.

Die maximale Sauerstoffspannung für *Bac. cyanogenus* liegt zwischen 1,68 und 1,94 Atmosphären Sauerstoffdruck.

Maximale Sauerstoffspannungen für Oidienwachstum.

Tabelle III.
Bacillus cyanogenus(?)

Gesamt- druck in Atmosphären	Sauer- stoff- spannung	Versuchs- dauer in Stunden	Versuch	Kontrolle	Bei Stehenlassen der Ver- suchskulturen nach dem Ab- schluß des Versuchs unter normalen Bedingungen
6,99	5,40	90	Kein Wachstum	Kräftiges Wachstum u. Farbstoff- bildung	Nach 96 Stunden: Gutes Wachstum, aber schwache Farbstoffbildung
5,57	3,88	87 $\frac{1}{2}$	do.	Die Striche 1 mm breit, Gelatine stark ge- bräunt	Nach 48 Stunden: Spuren von Wachstum. Nach 144 Stun- den: Gutes Wachstum. Die Striche 1 mm breit, Gela- tine braun gefärbt
4,19	2,51	89 $\frac{1}{2}$	do.	Die Striche dick u. 1 mm breit, Gela- tine braun	Nach 72 Stunden: Die Striche stellenweise unterbrochen, Gelatine schwach bräunlich. Nach 168 Stunden: wie in der Kontrolle
2,86	1,68	92 $\frac{3}{4}$	Die Striche sind sehr zart, mitunter unterbrochen u. nur $\frac{1}{2}$ mm breit. Stellen- weise verein- zelte Kolo- nien mit Farbstoff(?)	Die Striche 1 mm breit, Gelatine braun	Nach 72 Stunden: Das Wachs- tum ist weiter fortgeschrit- ten, die Striche bis $\frac{3}{4}$ mm breit, die Gelatine bräunlich.
3,57	1,94	93	Kein Wachstum	Die Striche 1 mm breit, Gelatine tief- braun	Nach 160 Stunden: wie in der Kontrolle

Tabelle XVI.
Bacillus subtilis.

Gesamt- druck in Atmosphären	Sauer- stoff- spannung	Versuchs- dauer in Stunden	Versuch	Kontrolle	Beim Stehenlassen der Ver- suchskulturen nach dem Ab- schluß des Versuchs unter normalen Bedingungen
6,99	5,40	90	Kein Wachstum	Total ver- flüssigte Kahmhäute	Nach 96 Stunden: wie in der Kontrolle
5,57	3,88	87 $\frac{1}{2}$	do.	Die Gelatine ist mehr als zur Hälfte verflüssigt. Kahmhäute	Nach 48 Stunden: Spuren des Wachstums; ca. $\frac{1}{4}$ der Gelatine ist flüssig. Nach 144 Stunden: wie in der Kontrolle
4,19	2,51	89 $\frac{1}{2}$	Die Gelatine ist fast voll- ständig ver- flüssigt, Kahmhäute fehlen	Totale ver- flüssigte Kahmhäute	Nach 72 Stunden: wie in der Kontrolle
4,71	3,18	93	Spuren von Wachstum, die Striche sind deutlich verflüssigt	Die ganze Ge- latine ist ver- flüssigt. Kahmhäute	Nach 96 Stunden: fast wie in der Kontrolle

Die maximale Sauerstoffspannung für *Bac. subtilis* liegt also zwischen 3,18 und 3,88 Atmosphären Sauerstoffdruck.

Tabelle XXI.
Bacillus prodigiosus.

Gesamt- druck in Atmosphären	Sauer- stoff- spannung	Versuchs- dauer in Stunden	Versuch	Kontrolle	Beim Stehenlassen der Ver- suchskulturen nach dem Ab- schluß des Versuchs unter normalen Bedingungen
4,73	3,85	45 ³ / ₄	Die ganze Ge- latine ist ver- flüssigt, Farbstoff aber fehlt	Totale Ver- flüssigung, reichliche Farbstoff- bildung	Nach 72 Stunden: Farbstoff- bildung
6,44	5,14	45 ¹ / ₂	Gelatine et- wa zur Hälfte verflüssigt, kein Farbstoff	do.	Nach ca. 60 Stunden: fast wie in der Kontrolle
8,13	6,32	93	Kein Wachstum	Die ganze Ge- latine ver- flüssigt, Farbstoff	Nach 96 Stunden: wie in der Kontrolle
7,37	5,45	88	Schwaches Wachstum. Die Striche u. ca. ¹ / ₄ der Ge- latine sind verflüssigt, kein Farbstoff	Die ganze Ge- latine ist ver- flüssigt, reich- lich Farbstoff	Nach 48 Stunden: fast wie in der Kontrolle

Demgemäß liegt die maximale Sauerstoffspannung für *Bac. prodigiosus* zwischen 5,45 und 6,32 Atmosphären Sauerstoffdruck.

Tabelle XXXIII.

Gesamtdruck: 12,69—11,12 Atmosphären. Sauerstoffspannung: 9,09—7,96 Atmo-
sphären. Versuchsdauer: 333³/₄ Stunden.

Bakterienart	Versuch	Kontrolle	Beim Stehenlassen der Versuchs- kulturen nach dem Abschluß des Versuchs unter normalen Be- dingungen
<i>Bact. bruneum</i>	Kein Wachstum	Die ganze Ober- fläche der Gela- tine ist mit einer mächtigen orangegelben Auflagerung be- deckt	Nach 48 Stunden: Kein Wachs- tum. Nach 120 Stunden: In einem Röhrchen vereinzelt Kolonien von ca. ¹ / ₄ — ¹ / ₂ mm Durchmesser. In den anderen schon nach 96 Stunden gelb- licher Strich, ca. 1—1 ¹ / ₂ mm breit. Nach 168 Stunden: Das Wachstum im ersten Röhrchen gleich dem zweiten
<i>Bac. pyocyaneus</i>	do.	Vollständ. Ver- flüssigung, reich- lich grüngelber Farbstoff	Nach 48 Stunden: Kein Wachs- tum. Nach 96 Stunden: Halbe Verflüssigung. Nach 168 Stun- den: Vollständige Verflüssi- gung, kein Farbstoff. Nach 264 Stunden: Deutlicher Farb- stoff, aber ziemlich schwach
<i>Bac. fluorescens</i> <i>liquefaciens</i>	do.	Völlige Ver- flüssigung, schwarzbrauner Farbstoff	Nach 48 Stunden: Kein Wachs- tum. Nach 120 Stunden: Voll- ständige Verflüssigung. Farb- stoff. Nach 264 Stunden: wie in der Kontrolle gefärbt
<i>Bact. coli commune</i>	do.	Die Striche sind massiv und 1 mm breit	Nach 48 Stunden: Die Striche sind ca. ¹ / ₂ — ³ / ₄ mm breit. Nach 120 Stunden: wie in der Kon- trolle

Um zu sehen, ob sich die Arten mit relativ niedrigem Maximum durch sehr hohe Sauerstoffkonzentration töten ließen, hat Porodko vorstehende Versuche (Tabelle XXXIII) gemacht.

Er sagt: „Die in diesem Versuche erzielten Schädigungen sind bedeutend stärker ausgefallen als die in den Tabellen V, VIII und X. Es kann daher kein Zweifel darüber bestehen, daß jeder Organismus durch kombinierte Einwirkung einer genügend hoch gesteigerten und genügend lange fortgesetzten Sauerstoffspannung zum Absterben gebracht werden kann.“

Minimale Sauerstoffspannung (Versuchsdauer höchstens 8 Tage).

Tabelle XXXVII.

Glasglocke faßt ca. 1100 ccm.

Einmal evakuiert bis auf 2 mm Luft, entsprechend 0,06 Proz. In der Glasglocke befinden sich also 0,66 ccm O₂. Versuchsdauer 138 Stunden.

Bakterienart	Versuch	Kontrolle
<i>Bac. subtilis</i>	Schwach gewachsen	Ziemlich schwach (?)
Rosa Hefe	Die Striche sind ca. $\frac{1}{2}$ mm breit	Die Striche sind 2—3 mm breit, rosa gefärbt

Tabelle XXXVIII (teilweise).

Glasglocke faßt 2000 ccm.

Zweimal vakuiert bis auf 2 mm Luftdruck, entsprechend 0,06 Proz. In der Glasglocke befinden sich also 1,2 ccm O₂. Versuchsdauer 159 $\frac{1}{2}$ Stunden.

Bakterienart	Versuch	Kontrolle	Beim Stehenlassen nach dem Abschluß des Versuchs unter normalen Bedingungen nach 96 Stunden
<i>Bac. subtilis</i>	Gänzliche Verflüssigung, keine Kahmhaut	Die ganze Gelatine ist verflüssigt, Kahmhäutchen	—
<i>Bac. cyanogenus</i>	Die Striche sind ca. $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mm breit, kein Farbstoff	Die Striche sind 1 bis 2 mm breit, Gelatine stark gebräunt	Fast wie in der Kontrolle

Tabelle XLI (teilweise).

Glasglocke faßt 1100 ccm.

Zweimal vakuiert bis auf 2 mm, was 0,00016 Proz. entspricht. In der Glasglocke befinden sich somit 0,00176 ccm O₂. Versuchsdauer 190 Stunden.

Bakterienart	Versuch	Kontrolle	Beim Stehenlassen nach dem Abschluß des Versuchs unter normalen Bedingungen nach 96 Stunden
<i>Bac. subtilis</i>	Die Striche sind etwas verflüssigt	Gänzliche Verflüssigung, Kahmhäutchen	Wie in der Kontrolle
<i>Bac. cyanogenus</i>	Kein Wachstum	Die Striche sind solid und 1 mm breit, Farbstoff	Die Striche sind $\frac{3}{4}$ —1 mm breit, Spuren von Farbstoff

Porodko macht darauf aufmerksam, daß die gefundenen Minima wohl tatsächlich tiefer lägen, denn einmal sei beim Wachsen der Kulturen in den Glocken Sauerstoff konsumiert worden und dann ist vielleicht die Versuchsdauer zu kurz gewesen, so bei *Bac. fluorescens*,

welcher bei 0,00016 Proz. Sauerstoff und 190 Stunden Versuchsdauer nur „Spuren(?) von Wachstum“ zeigte, bei 0,0000042 Proz. Sauerstoff in 696 Stunden wuchs und die Gelatine verflüssigte.

Tabelle XLIV (für Bakterien).

Bakterien	Sauerstoffmaximum in Atmosphären	Ungefähr Sauerstoff im Liter g	Sauerstoffminimum in Vol.-Proz.	Ungefähr Sauerstoff im Liter mg
Bac. β	1,26—2,22	1,80—3,17	0	
Bac. cyanogenus	1,68—1,94	2,40—2,77	0,00016—0,06	0,0022—0,86
Bact. bruneum	1,68—1,95	2,40—2,77	0,06	0,86
Bac. fluoresc. liquif.	1,94—2,51	2,77—5,58	0,00016	0,0022
Sarcina lutea	2,51—3,18	3,58—4,54	0,00016—0,06	0,0022—0,86
Vibrio albensis	2,51—3,18	3,58—4,54	0—0,00016	0,—0,0022
Bac. subtilis	3,18—3,88	4,54—5,54	0	0,—0,0022
Bac. α	3,88—4,35	5,54—6,21	0	
Proteus vulgaris	3,63—4,35	5,18—6,21	0	
Bac. δ	3,88—4,35	5,54—6,21	0	
Bact. coli commune	4,09—4,84	5,84—6,91	0	
Bac. prodigiosus	5,45—6,32	7,78—9,03	0	
Bac. anthracis	6,79—9,38	9,70—13,04	0	
Micr. laevolans	9,38—?	13,40—?	0	
Bac. γ	9,38—?	13,40—?	0	
Bac. ϵ	9,38—?	23,40—?	0	

Eigene Versuche über die Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration.

Die Versuche wurden mit folgenden Species ausgeführt: *Bacillus alvei* Krompecher, *Bacillus graveolens* A. M. et Gottheil, *Bacillus cohaerens* A. M. et Gottheil, *Bacillus fusiformis* A. M. et Gottheil, *Bacillus ruminatus* A. M. et Gottheil, *Bacillus Ellenbachensis* Stutzer, *Bacillus megatherium* Heinze, *Bacillus robur* A. M. et Neide, *Bacillus silvaticus* A. M. et Neide, *Bacillus teres* A. M. et Neide, *Bacillus lacticola* A. M. et Neide, *Bacillus lactis* Flügge, *Bacillus parvus* A. M. et Neide, *Bacillus sphaericus* A. M. et Neide, *Bacillus tumescens* Zopf, *Bacillus petasites* A. M. et Gottheil, *Bacillus mycoides* Flügge, *Bacillus subtilis* Cohn, *Bacillus pumilus* A. M. et Gottheil, *Bacillus simplex* A. M. et Gottheil, *Bacillus carotarum* Koch, *Bacillus asteroidesporus* (A. M.) Migula. Die genaue Charakteristik dieser Species findet man in folgenden Arbeiten: Arthur Meyer (Flora Ergb. 1897), Gottheil (Centralbl. für Bakt. Abt. II. Bd. VII. 1901), Neide (Centralbl. für Bakt. Abt. II. Bd. XII. 1904), Blau (Centralbl. für Bakt. Abt. II. Bd. XV. 1905). Nach den in den genannten Arbeiten niedergelegten Angaben kann man die (im Boden überall verbreiteten und zu findenden) Species sicher bestimmen.

Als Ausgangsmaterial dienten Sporen von 4—6 Wochen alten Kulturen auf Dextroseagar; dieselben wurden vor der Verwendung bei 100° 1 Minute lang abgekocht (nach Arthur Meyers Methode, Praktikum der Botanischen Bakterienkunde, p. 50). Als Nährboden fand für alle Versuche Nähragar mit Dextrose (D-Agar) Verwendung, welcher genau nach der Vorschrift im Praktikum der Botanischen Bakterienkunde (p. 27) hergestellt wurde, und 6 g Pepton, 4 g Fleischextrakt, 1 g Kochsalz, 8 g Agar, 5 g Dextrose auf 500 g Wasser enthielt. Für möglichst gleichmäßige Herstellung des Agars wurde gesorgt. Der Agar wurde

in Reagenzgläser von 11 cm Höhe und 1,5 cm Durchmesser mit schräger Fläche ausgegossen.

Versuche mit niedriger Sauerstoffkonzentration.

Der Apparat.

Pflanzenphysiologische Versuche mit niedriger Sauerstoffkonzentration sind schon mehrfach angestellt worden. Von den dazu benutzten Apparaten sind folgende zu erwähnen:

Wieler (1881—1885, p. 194) konstruierte einen Apparat, der dann später mehrfach gebraucht wurde und deshalb hier kurz geschildert sein mag:

„Eine durch eine Glasplatte einerseits und durch einen doppelt durchbohrten Gummistopfen andererseits verschlossene Glasglocke *g* (Fig. 1) steht durch ein Glasrohr mit einem Gefäßbarometer *b* in Verbindung. Durch die andere Oeffnung des Stopfens führt das Rohr eines Glashahns *p*. Dieser ist durch ein T-Rohr *t* mit einem zweiten, die

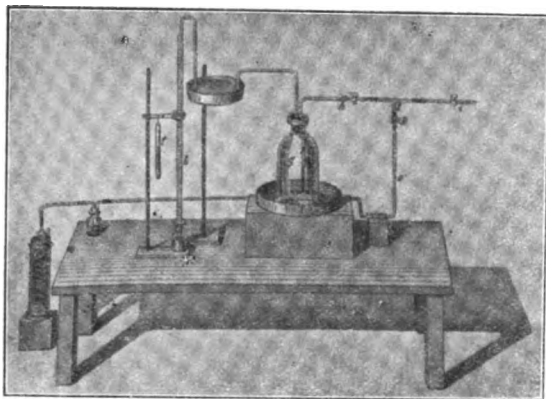


Fig. 1. Wielers Apparat.

Zuleitung zur Wasserluftpumpe abschließenden Glashahn *i* verbunden. An dem vertikalen Stück des T-Rohres befindet sich das Zuleitungsrohr *z* des Wasserstoffentwicklungsapparates, das durch einen Quetschhahn am Kautschukrohr *k* abgeschlossen werden kann. An der Barometerröhre *b* ist eine Papierskala, nach dem Metersystem eingeteilt, angebracht, um die Niveaudifferenzen des Quecksilbers ablesen zu können. In halber Höhe hängt ein Thermometer *t*, ein zweites *t'* befindet sich in der Glocke durch einen in dem winkelig gebogenen Glasrohr befindlichen Messingdraht gehalten.“ Der Behälter *g* enthielt 1600 ccm. Die Luft im Apparat konnte bis zu einem Druck von 3 mm durch eine Wasserluftpumpe verdünnt werden, d. h. bis zu einem Gehalte von ca. 1,27 ccm Sauerstoff in 1600 ccm. Der durchschnittliche Barometerstand für Tübingen beträgt 740 mm, dann beträgt das Luftvolumen bei 3 mm

Druck $\frac{1600 \cdot 3}{740} = 6,08 \text{ ccm} = 1,27 \text{ ccm Sauerstoff}$. Sollte die Verdünnung

noch weiter getrieben werden, so wurde nach dem Evakuieren der Apparat mit Wasserstoff und nach einiger Zeit wieder bis auf 3 mm ausgepumpt. Wenn z. B. das Luftvolumen 1600 ccm und der Barometer-

stand 740 betrug, so würden, die nach der Evakuierung auf 3 mm restierenden 6,08 ccm Luft durch Zuströmen des Wasserstoffs auf 1600 ccm verdünnt und nach nochmaliger Evakuierung auf 3 mm im Apparat annähernd enthalten sein: $\frac{6,08 \cdot 6,08}{1600} = 0,0231$ ccm atmosphärische Luft

mit 0,0048 ccm O. Zum Zwecke der genauen Berechnung der Sauerstoffmenge, die sich im direkten Vakuum befindet, müßte eigentlich jedes Volumen auf das bei 0° und 1000 mm Barometerdruck reduziert werden. Da es sich bei der Bestimmung der Grenze um außerordentlich geringe Mengen handelt, und die Versuche in Bezug auf diese kleinen Zahlen bei annähernd gleichem Druck und gleicher Temperatur angestellt wurden, so wäre die Korrektur der Volumina völlig überflüssig; deshalb wurde auch von derselben Abstand genommen. Natürlich kommen auch die Fehler für die Ausdehnung der Papierskala, des Barometerrohres und des Quecksilbers nicht in Betracht, da sie zum Teil zu klein sind, zum Teil sich aber gegenseitig aufheben. Die Berechnung des Luftvolumens geschah also nach der einfachen Formel:

$$v_1 = \frac{v \cdot b'}{b}$$

Durch Multiplikation dieses Wertes mit $\frac{20 \cdot 93}{100}$ erhält man die in diesem Volumen enthaltene Quantität Sauerstoff. Die schließliche Formel für die Quantität des Sauerstoffes lautet also:

$$V_0 = \frac{v \cdot b'}{b} \cdot \frac{20 \cdot 93}{100}$$

V_0 = Sauerstoffvolumen bei b' Druck.

$v = V_1 - h_1 \cdot q$ (q = Querschnitt des Barometerrohres).

v_1 = Rauminhalt des Apparates (inkl. Gefäßbarometer) vermindert um das Volumen des in der Glocke aufgehängten Thermometers, der Kaliflasche und des mit den Sägespänen gefüllten Toncylinders.

h_1 = Stand des Quecksilbers, auf der Skala des Gefäßbarometers abgelesen.

b = Barometerstand der atmosphärischen Luft.

$b_1 = b - h - Wt$.

h = Niveaudifferenz des Quecksilbers im Gefäßbarometer.

Wt = Wasserdampftension bei t° C.

Wo die Reduktion auf 0° und 1000 mm Barometerstand notwendig wurde, geschah die Berechnung auf folgende Weise:

$$v_1 = \frac{(v + m)(b - h - Wt)}{(t + at) \cdot 1000}$$

v_1 = Rauminhalt des Apparates (inkl. Gefäßbarometer), eventuell vermindert um das Volumen darin befindlicher Gegenstände.

$v = v_1 - h_1 \cdot q$ (q = Querschnitt der Barometeröhre).

b = Barometerstand der atmosphärischen Luft.

m = Quecksilbermeniskus.

h = Niveaudifferenz des Quecksilbers im Gefäßbarometer.

h_1 = Stand des Quecksilbers auf der Skala des Gefäßbarometers abgelesen.

Wt = Wasserdampftension bei t° .

a = Ausdehnungskoeffizient der atmosphärischen Luft.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Recherches expérimentales sur la rage des rats avec observations sur la rage du surmulot et du campagnol.

[Institut d'hygiène expérimentale et de parasitologie de l'Université de Lausanne.]

2^e mémoire.

Par Bruno Galli-Valerio.

Avec 1 figure.

Dans ce second mémoire¹⁾ j'exposerai :

1^o Quelques notes de technique.

2^o Quelques observations complémentaires des expériences exposées dans le 1^{er} mémoire.

3^o Les nouvelles recherches faites sur les rats (*Mus rattus*), les surmulots (*Mus decumanus*) et les campagnols (*Arvicola arvalis*) avec 2 virus de rue provenant du chien.

Rats, surmulots et *Arvicola arvalis* ont été toujours fixés par l'appareil que j'ai idéé et décrit dans le 1^{er} mémoire, appareil qui a été complété par un petit corset qui permet de fixer souris et campagnols²⁾. J'ai aussi apporté une légère modification dans la technique de la fixation des rats et des surmulots, modification qui permet de placer l'animal d'une façon plus rapide et plus sûre, et en même temps de lui disposer d'emblée la tête dans la position voulue. L'animal est saisi avec les pinces et placé sur la planchette par le procédé indiqué dans le 1^{er} mémoire, mais au moment de descendre le corset et avant d'enlever la pince qui serre le rat à la peau du cou, on saisit une oreille, on enlève la pince en saisissant en même temps l'autre oreille et on abaisse le corset en serrant les vis latérales. L'aide tient alors les 2 oreilles tendues sur les côtés et légèrement en arrière. De la sorte, la tête reste absolument droite et on n'a jamais besoin de la pince de Kocher pour la ramener dans la position horizontale.

Tandis que sur rats, surmulots, cobayes et lapins, les inoculations ont été pratiquées par la trépanation avec mon trépan, exactement de la même façon que celle indiquée dans mon 1^{er} mémoire, pour *A. arvalis*, l'inoculation a été faite directement dans le cerveau en passant avec une robuste aiguille de Pravaz à travers la paroi du crâne, après une petite incision pratiquée à la peau. Tandis que les rats et les surmulots ont presque toujours très bien supporté l'opération, les campagnols y ont souvent succombé, immédiatement après.

Comme observations complémentaires du 1^{er} mémoire je noterai que le rat blanc No. 22 (Exp. 10, 1^{er} mémoire) qui avait résisté à 7 inoculations de virus rabique, et le rat noir No. 30 (Exp. 51, 1^{er} mémoire) qui avait contracté une rage légère et en avait guéri, sont morts, le 1^{er} la nuit du 5 décembre 1905 et le 2^e la nuit du 13 au 14 août 1905 sans présenter de symptômes de rage. La moelle allongée de ces rats inoculée dans le cerveau de deux autres rats, ne leur a pas donné la

1) Pour le 1^{er} mémoire voir Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XL. 1905. p. 197.

2) Cet appareil se trouve en vente chez Auer & Co, Zürich.

rage ni l'immunité, car ils ont succombé à l'inoculation successive de virus des rues frais.

Avec le virus du chien de Rome (voir 1^{er} mémoire), gardé en glycérine depuis le 23 mars 1905, j'ai inoculé dans le cerveau un rat noir, le 13 novembre 1905. Ce rat est mort tout à coup le 6 décembre, mais l'inoculation de sa moelle allongée à un autre rat noir ne lui a pas donné la rage. Ce rat a été ensuite inoculé positivement avec du virus des rues frais. Il a seulement présenté une incubation très longue (voir Exp. 46). Avec la moelle allongée du rat noir No. 123 (Exp. 64, 1^{er} mémoire), mort de rage le 14 juin 1905 à la suite d'une inoculation de virus des rues de Rome, j'ai inoculé dans le cerveau le 15 janvier 1906 un rat noir. Ce rat a présenté les premiers symptômes le 28 janvier et est mort de rage furieuse le 29 janvier. La moelle allongée de ce rat a servi à l'inoculation intracérébrale d'un autre rat noir qui a succombé à la rage furieuse le 9 février. La moelle de 1905 avait été gardée en glycérine dans une armoire à circulation d'eau permanente.

Les nouvelles expériences ont été pratiquées surtout dans le but de vérifier si d'autres virus des rues se comportaient comme les virus des rues de Milan et de Rome qui avaient servi aux expériences du 1^{er} mémoire, à la suite de l'inoculation à *Mus rattus*. Ces expériences ont été faites avec 2 virus: L'un était constitué par la moelle allongée d'un chien mort de rage à Olivone (Tessin) le 22 novembre 1905 et envoyée à mon institut, en glycérine, par M. le Dr. Heller, directeur du service de la rage à l'institut séro-thérapique de Berne, le 13 décembre 1905; l'autre par la moelle allongée d'un chien mort de rage furieuse à Valenza (Piémont) le 1^{er} novembre 1905, et envoyée à mon institut, en glycérine, par M. le Prof. Abba, médecin en chef de la ville de Turin, le 5 novembre 1905. Aux deux collègues, je présente ici mes vifs remerciements.

1^{ère} série: Virus des rues d'Olivone.

Exp. 1: 13 XII. 95. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du chien d'Olivone, inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 1: 26 XII. Matin. Mouvements incoordonnés. 29 XII. Paralytie. Mort le soir (voir Exp. 2).

Le surmulot No. 2: 19 XII. Matin. Mouvements incoordonnés. 20 XII. Matin. Parésie. 21 XII. Mort la nuit du 20 au 21 XII. (voir Exp. 3).

Arvicola arvalis No. 3: 17 XII. Après-midi. Mort tout à coup sans présenter de symptômes (voir Exp. 4).

Exp. 2: 5. I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 1 (Exp. 1) inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 6: 10 I. Matin. Démarche incertaine. Même stimulé ne mord pas. 11 I. Idem. 12 I. Parésie. 13 I. Paralytie. 14 I. Idem. 15 I. Mort dans l'après-midi (voir Exp. 5).

Exp. 3: 23 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du surmulot No. 2 (Exp. 1) inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 5: 2 I. 06. Matin. Mouvements incoordonnés. Paralysé dans l'après-midi. Mort le soir (voir Exp. 6).

Exp. 4: 18 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée d'*A. arvalis* No. 3 (Exp. 1) inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 4: 25 I. 06. Mort non de rage.

Exp. 5: 15 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 6 (Exp. 2), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 8: 23 I. 06. Matin. Démarche incertaine. Ne mord pas. 24 I. Parèse. 25 I. Mort la nuit du 24 au 25 I. (voir Exp. 7).

Exp. 6: 5 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 5 (Exp. 3), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 7: 20 I. Matin. Mouvements incertains. Ne mord pas. 21 I. Mort paralysé (voir Exp. 8).

Exp. 7: 25 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 8 (Exp. 5), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 10: 4 II. Matin. Mort tout à coup sans présenter de symptômes (voir Exp. 9).

Dans les muscles:

A. arvalis No. 11: 4 I. Matin. Excité. 5 I. Paralysé. 7 I. Mort la nuit du 6 au 7 I. (voir Exp. 11).

Exp. 8: 22 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 7 (Exp. 6), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 9: 30 I. Triste. 31 I. Parèse. 1 II. Matin. Mort paralysé (voir Exp. 10).

Exp. 9: 4 II. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 10 (Exp. 7), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 13: 16 II. Mort sans symptômes de rage la nuit du 15 au 16 II. (voir Exp. 12).

Exp. 10: 1 II. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 9 (Exp. 8), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 12: 5 II. Matin. Mouvements incoordonnés. Parèse dans l'après-midi. 6 II. Matin. Paralysé. Mort dans la matinée.

Exp. 11: 7 II. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée d'*A. arvalis* No. 11 (Exp. 7), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 14: 16 II. Matin. Très excité. Se déplace vivement dans le bocal. Ne mord pas. 17 II. Idem. 18 II. Matin. Paralysé. Mort dans l'après-midi.

Exp. 12: 16 II. 06. 10^h matin. Avec la moelle allongée du rat noir No. 13 (Exp. 9), inoculé dans le cerveau:

Le rat blanc No. 15: 26 II. Matin. Paralysie du train postérieur. Ne mord pas. Paralysie complète le soir. 27 II. Mort la nuit du 26 au 27 II. (voir Exp. 13).

Exp. 13: 27 II. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat blanc No. 15 (Exp. 12), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 16: 5 III. Matin. Très excité. Crie et se lance pour mordre, mouvements très incoordonnés. 6 III. Matin. Couché sur le flanc, paralysé. 7 III. Mort la nuit du 6 au 7 III. (voir Exp. 14).

Exp. 14: 7 III. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 16 (Exp. 13), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 17: 13 III. Matin. Très excité, court dans le bocal. 14 III. Mort la nuit du 13 au 14 III. (voir Exp. 15).

Exp. 15: 14 III. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 17 (Exp. 14), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir jeune No. 18: 21 III. Matin. Très excité, crie et mord. 22. III. Idem. Mouvements incoordonnés. Le soir, est couché sur le flanc, paralysé. 23 III. Mort la nuit du 22 au 23 III. (voir Exp. 16).

Exp. 16: 23 III. 06. 9^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 18 (Exp. 15), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 19: 28 III. Matin. Très excité, saute dans le bocal et mord une baguette qu'on lui présente. 29 III. Mort la nuit du 28 au 29 III. (voir Exp. 17).

Exp. 17: 29 III. 06. 9^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 19 (Exp. 16), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 20: 5 IV. Matin. Excité. 6 IV. Matin. Excité. Mouvements incoordonnés. Ne mord pas. 7 IV. Se traîne dans le bocal. 8 IV. Matin. Paralysé. Mort dans la matinée (voir Exp. 18).

Exp. 18: 9 IV. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 20 (Exp. 17), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 21: 14 IV. Matin. Très excité. Mouvements incoordonnés. Ne mord pas. 15 IV. Idem. 16 IV. Matin. Paralysé. Mort à 4^h après-midi (voir Exp. 19).

Exp. 19: 17 IV. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 21 (Exp. 18) inoculé:

Dans le cerveau:

Le rat noir No. 22: 23 IV. Matin. Excité. Mouvements incoordonnés. Ne mord pas. Paralysé le soir. 24 IV. Mort la nuit du 23 au 24 IV.

Dans l'abdomen (1 c. c. d'émulsion):

Le rat noir jeune No. 23: 28 IV. Matin. Excité, mouvements incoordonnés, essaie de marcher, mais ne peut pas. 30 IV. Idem. Mouvements très incoordonnés. 1 V. Parèse. 2 V. Mort la nuit du 1 au 2 V. (voir Exp. 20).

Exp. 20: 2 V. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 23 (Exp. 16), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 24: 8 V. Matin. Excité. 9 V. Mouvements incoordonnés. Ne mord pas. 10 V. Matin. Idem. Complètement paralysé le soir. 11 V. Mort la nuit du 10 au 11 V.

2^{me} série: Virus des rues de Valenza.

Exp. 21: 6 XI. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du chien de Valenza inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 25: 17 XI. Mort la nuit du 16 au 17, mais sans avoir présenté de symptômes de rage (voir Exp. 22).

Arvicola arvalis No. 26: 11 XII. Mort tout à coup la nuit du 10 au 11 XII. (voir Exp. 32).

Le surmulot No. 27: 19 XI. Mort tout à coup dans la matinée sans présenter de symptômes de rage (voir Exp. 23).

Le lapin No. 28: 20 XI. Légère parèse. 21 XI. Mort la nuit du 20 au 21 XI. (voir Exp. 24).

Exp. 22: 17 XI. 05. 10^h $\frac{1}{4}$ matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 25 (Exp. 21), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 29: 26 XI. Matin. Parèse. 27 XI. Presque complètement paralysé. Ne mord pas. 28 XI. Mort la nuit du 27 au 28 XI. (voir Exp. 25).

Exp. 23: 20 XI. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du surmulot No. 27 (Exp. 21), inoculé dans le cerveau:

Le surmulot No. 30: 1 XII. Matin. Paralysé. 2 XII. Couché sur le flanc. Bouge à peine les pattes si on le touche. Ne mord pas. Meurt à 10^h du matin (voir Exp. 27).

Exp. 24: 21 XI. 05. 10^h matin. Avec la moelle allongée du lapin No. 28 (Exp. 21), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 31: 2 XII. Mort tout à coup la nuit du 1^{er} au 2 XII., sans avoir présenté de symptômes de rage (voir Exp. 26).

Le surmulot No. 32: 2 XII. Matin. Parèse. Ne mord pas. Mort à 10^h du matin (voir Exp. 29).

Arvicola arvalis No. 33: 2 XII. Mort tout à coup la nuit du 1^{er} au 2 XII., sans aucun symptôme de rage (voir Exp. 28).

Exp. 25: 28 XI. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 29 (Exp. 22), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 34: 6 XII. Mort tout à coup à midi sans avoir présenté de symptômes de rage (voir Exp. 30).

Arvicola arvalis No. 35: 8 XII. Excité le soir, mais ne mord pas. 9 XII. Mort la nuit du 8 au 9 XII. (voir Exp. 31).

Arvicola arvalis No. 32: 11 XII. Mort tout à coup la nuit du 10 au 11 XII.

Le lapin No. 36: 8 XII. Matin. Parèse. Paralysie complète le soir. 9 XII. Paralysé, mort le soir.

Exp. 26: 2 XII. 05. 10^h matin. Avec moelle allongée du rat noir No. 31 (Exp. 24), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 37: 14 XII. Mort la nuit du 13 au 14 XII., sans avoir présenté de symptômes de rage (voir Exp. 35).

Exp. 27: 2 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du surmulot No. 30 (Exp. 23), inoculé dans le cerveau:

Le surmulot No. 38: 13 XII. Il a de la peine à se déplacer. Ne mord pas. 14 XII. Complètement paralysé. Ne mord pas, mais il serre de la tourbe entre les dents. Mort à 6^h du soir (voir Exp. 34).

Exp. 28: 2 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée d'*Arvicola arvalis* No. 33 (Exp. 24), inoculé dans le cerveau:

Arvicola arvalis No. 39: 11 XII. Mort tout à coup la nuit du 10 au 11 XII. (voir Exp. 33).

Le rat noir No. 40: 14 XII. Soir. Paralysé. 15 XII. Idem. 16 XII. Mort la nuit du 15 au 16 (voir Exp. 36).

Exp. 29: 2 XII. 10^h 1/2 matin. Avec émulsion moelle allongée du surmulot No. 32 (Exp. 24), inoculé dans le cerveau:

Le surmulot No. 41: 15 XII. Mort tout à coup dans la matinée.

Exp. 30: 7 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 34 (Exp. 25), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 42: 15 XII. Matin. Presque complètement paralysé. Il reste dans cet état, sans mordre, jusqu'au 23 XII. Mort la nuit du 23 au 24 XII. (voir Exp. 38).

Exp. 31: 9 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée d'*Arvicola arvalis* No. 35 (Exp. 25), inoculé dans le cerveau:

Arvicola arvalis No. 43: 13 XII. Matin. Paralysé. Mort à 4 heures.

Le rat noir No. 44: 12 XII. Matin. Parèse. Paralysé le soir. 18 XII. Mort à midi (voir Exp. 39).

Exp. 32: 11 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée d'*Arvicola arvalis* No. 26 (Exp. 21), inoculé dans le cerveau:

Arvicola arvalis No. 45: 14 XII. Mort la nuit du 13 au 14 XII.

Le rat noir No. 46: 20. I. 06. Mort tout à coup la nuit du 19 au 20 I. (voir Exp. 49).

Exp. 33: 11 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée d'*Arvicola arvalis* No. 39 (Exp. 28), inoculée dans le cerveau:

Arvicola arvalis No. 47: 19 XII. Mort tout à coup la nuit du 18 au 19 XII (voir Exp. 40).

Arvicola arvalis No. 48: 27 XII. Mort tout à coup la nuit du 26 au 27 XII. (voir Exp. 44).

Exp. 34: 13 XII 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du surmulot No. 38 (Exp. 27), inoculé:

Dans le cerveau:

Le rat noir No. 49: 26 XII. Matin. Mort tout à coup (voir Exp. 43).

Frottant le virus sur la peau rasée:

Le rat noir No. 50: 29 I. 06. Matin. Paralysé. Ne mord pas. Meurt dans la soirée (voir Exp. 53).

Exp. 35: 14 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 37 (Exp. 26), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 51: 24 XII. Matin. Très excité. Saute dans le bocal et mord une baguette qu'on lui présente. 25 XII. Paralysé. Mort dans la matinée (voir Exp. 37).

Exp. 36: 16 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 40 (Exp. 28), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 52: 25 XII. Matin. Parèse. 26 XII. Paralysé. Mort le soir (voir Exp. 41).

Arvicola arvalis No. 53: Mort à la suite de l'opération.

Exp. 37: 26 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 51 (Exp. 35), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 54: 28 XII. Mort à la suite de l'opération.

Exp. 38: 24 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 42 (Exp. 30), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 55: Mort à la suite de l'opération.

Exp. 39: 18 XII. 05. 4^h soir. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 44 (Exp. 31), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 56: 24 XII. Parèse. 25 XII. Paralysé, mort dans la matinée (voir Exp. 42).

Exp. 40: 19 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée d'*Arvicola arvalis* No. 47 (Exp. 33), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 57: 30 XII. Démarche incertaine. 31 XII. Paralysé. 1^{er} I. 06. Idem. Mort dans la journée.

Exp. 41: 27 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 52 (Exp. 36), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 58: 4 I. 06. Très excité. Saute dans le bocal. Mord. Il reste dans cet état jusqu'au 7 I., où il meurt tout à coup dans la matinée (voir Exp. 45).

Exp. 42: 26 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 56 (Exp. 39), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 59: 2 I. 06. Matin. Parèse. 3 I. Paralysé. Mort dans la journée.

Exp. 43: 26 XII. 05. 11^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 49 (Exp. 34), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 60: 4 I. 06. Matin. Excité. Mord une baguette qu'on lui présente. 5 I. Mort la nuit du 4 au 5 I. (voir Exp. 46).

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Die Bakterien der Harnröhre unter normalen Verhältnissen und bei Gonorrhöe.

[Hygienisches Laboratorium der Stadt Neapel.]

Von **Dr. Rodolfo Stanziale,**

Privatdozenten für Pathologie, Dermatologie und Syphilidologie an der kgl. Universität zu Neapel.

Uebersetzt von **Dr. Kurt Tautz,** Berlin.

Mit 3 Figuren.

(Fortsetzung.)

Beobachtung XV: G. L., 33 Jahre alt; leidet an Spätsyphilis mit beiderseitiger gummöser Orchitis.

Hat seit 4 Stunden nicht uriniert. Sekret wird aus 5 und 15 cm Tiefe gewonnen.

Nur in den gefärbten Präparaten, die aus dem aus 5 cm Tiefe stammenden Material angefertigt sind, sieht man spärliche Kokkenformen.

Die bakteriologische Untersuchung des Sekretes aus 5 cm Tiefe ergibt Kokken, die zum größten Teile zu zweien zusammenliegen, ziemlich oval sind und dem *Gonococcus* ähnlich sehen, wie die schon bei den früheren Beobachtungen beschriebenen (Beob. I, VI und VII).

Die mit dem aus 15 cm stammenden Material geimpften Agarröhrchen bleiben steril.

Beobachtung XVI: O. J., 14 Jahre alt; leidet an Favus.

Letzte Harnentleerung vor einer Stunde. Material wird aus 5 cm Tiefe entnommen.

Der bakteriologische Befund ist negativ.

Beobachtung XVII: G. L., 21 Jahre alt; leidet an Akne vulgaris mit Comedonen.

Hat seit 4 Stunden nicht uriniert. Sekret wird aus 5—10—15 cm Tiefe gewonnen.

Nur in den Präparaten, die aus dem aus 5 und 10 cm Tiefe stammenden Material hergestellt sind, trifft man wenige Kokkenformen.

Bei den Impfungen mit dem Sekret aus 5 und 10 cm Tiefe entwickeln sich nur Kolonien von Kokken, die vollkommen rund sind, in Haufen zusammenliegen, sich nach Gram färben und Gelatine verflüssigen.

Die bakteriologische Untersuchung des Materials aus 15 cm Tiefe verläuft ergebnislos.

Beobachtung XVIII: D. M., 22 Jahre alt; leidet an Scabies.

Letzte Harnentleerung vor 2 Stunden. Das Material wird aus 5—10—15 cm Tiefe entnommen.

Auf den Präparaten kann man wenige Kokken- und Bacillenformen erkennen.

Die bakteriologische Untersuchung ergibt folgendes. Aus dem Material aus 15 cm Tiefe entwickeln sich Kulturen von Kokken, die in Haufen zusammenliegen, sich nach Gram färben und Gelatine verflüssigen.

Das Sekret aus 5 und 10 cm Tiefe ergibt außer dieser Bakterien-species auch noch einen diphtherieähnlichen Bacillus, der folgende Eigenschaften hat.

Morphologisch weist dieser *Bacillus* Verschiedenheiten auf, je nachdem man eine Agar- oder eine Bouillonkultur untersucht. Bei 48-stündigen Agarkulturen beobachtet man Bacillenformen, die lang und dünn sind und vielfach aus kleinen, dicht aneinander liegenden Körnchen bestehen; sie liegen winkel- und pallisadenförmig zusammen. Bei dem aus dem Kondenswasser stammenden Material kann man in gefärbten Präparaten mehr oder weniger lange Ketten von Kokken erkennen.

Nach Feststellung dieser besonderen Eigenschaften der Agarkulturen bin ich mit aller Vorsicht an alle diejenigen Untersuchungen herangegangen, die zum Beweise erforderlich waren, daß es sich nicht um eine Mischkultur von diphtherieähnlichen Bacillen und Streptokokken handelt, und in der Tat haben alle Untersuchungen das Vorkommen einer einzigen Bacillenform ergeben, die die Fähigkeit, Ketten zu bilden, besitzt.

In den Präparaten, die aus Bouillon hergestellt sind, zeigt der Mikroorganismus in den ersten Tagen eine Bacillenform, und zwar sind es meistens sehr nahe beieinander liegende Granula. Nach Verlauf von 4—5 Tagen sieht man fast ausschließlich mehr oder weniger lange Ketten. Bringt man das Bouillonmaterial wieder auf Agar, so entsteht wieder die Bacillenform.

Der *Bacillus* färbt sich nach Gram. Im hängenden Tropfen zeigt er sich unbeweglich.

Bei den ersten direkt mit dem Agarmaterial angestellten Impfungen bildet der *Bacillus* isolierte, punktförmige Kolonien. Die folgenden Impfungen liefern einen ganz dünnen Belag mit leichtem blauen Reflex.

In Bouillon bilden sich kleine Flöckchen an den Wänden und ein flockiger Niederschlag am Boden des Röhrchens. Das Kulturmedium selbst bleibt vollkommen klar.

In Gelatine bilden sich ganz kleine Kolonien längs des Impfkanales; dieselbe wird nicht verflüssigt.

Die Impfungen auf Meerschweinchen und Kaninchen bleiben ohne Erfolg.

Beobachtung XIX: A. M., 18 Jahre alt, Bruder des vorhergehenden; leidet auch an Scabies.

Hat seit 4 Stunden nicht Harn gelassen. Das Sekret wird aus 5—10—15 cm Tiefe entnommen.

Auf allen gefärbten Präparaten erkennt man wenige bacilläre Formen.

Aus den verschiedenen Impfungen erhält man konstant einen diphtherieähnlichen *Bacillus*.

Jedoch bemerkt man auf Agar, der mit dem Material aus 5 cm Tiefe geimpft ist, außer dem genannten *Bacillus* auch noch wenige Kolonien von ovalen, dem *Gonococcus* ähnlichen Kokken, deren tinktorielle und kulturelle Merkmale den schon bei den früheren Beobachtungen beschriebenen entsprechen (Beob. I, VI, VII, XV).

Beobachtung XX: G. A., 16 Jahre alt; leidet an Ekzem der behaarten Haut.

Letzte Harnentleerung vor 1 Stunde. Das Material wird in 5 und 10 cm Tiefe gewonnen.

Auf den gefärbten Präparaten sieht man nur ganz spärlich Formen von Diplokokken, und zwar nur bei dem aus 5 cm Tiefe stammenden Sekret.

Die Impfungen auf Agar mit dem Sekret aus 10 cm Tiefe bleiben steril, die dagegen mit dem Material aus 5 cm Tiefe lassen die Entwicklung von spärlichen Kolonien von ovalen Kokken erkennen, die

sich nach Gram färben und ihrer Form nach dem *Gonococcus* ähnlich sehen, wie die schon früher beschriebenen (Beob. I, VI, VII, XV, XIX).

Beobachtung XXI: B. F., 26 Jahre alt; leidet an Psoriasis vulgaris.

Hat seit 2 Stunden nicht Harn gelassen. Das Sekret wird aus 5 und 10 cm Tiefe entnommen.

Auf den mikroskopischen Präparaten erkennt man nichts.

In einem einzigen Agarröhrchen, das mit dem aus 5 cm Tiefe stammenden Material geimpft ist, entwickelt sich ein kurzer, dicker Bacillus, der sich nicht nach Gram färbt und dieselben kulturellen Eigenschaften wie der in Beob. VII beschriebene Bacillus aufweist.

Beobachtung XXII: E. S., 21 Jahre alt; leidet an Akne vulgaris.

Letzte Harnentleerung vor 3 Stunden. Das Material wird aus einer Tiefe von 5—10—15 cm gewonnen.

Die gefärbten Präparate des Sekrets aus 5 und 10 cm Tiefe lassen nur wenige Kokken erkennen.

Die Impfungen haben folgendes Resultat ergeben.

Aus dem Material aus 5 und 10 cm Tiefe entwickeln sich Kokken, die sich nach Gram färben und Gelatine verflüssigen, und außerdem ein *Diplococcus*, der kleine, punktförmige Kolonien bildet.

Auf Agar und in Bouillon bildet dieser *Diplococcus* einen leichten flockigen Niederschlag ohne Trübung des Mediums selbst. Die anderen kulturellen Eigenschaften sind denjenigen ähnlich, die schon in der Beob. VIII beschrieben sind.

In denjenigen Agarröhrchen, die mit dem aus 15 cm Tiefe stammenden Sekret geimpft sind, entwickelt sich überhaupt nichts.

Beobachtung XXIII: L. J., 16 Jahre alt; leidet an *Mollusum contagiosum*.

Hat seit 3 Stunden nicht uriniert. Das Sekret wird aus 5 und 10 cm Tiefe entnommen.

Auf den gefärbten Präparaten erkennt man Kokken und wenige bacilläre Formen.

Bei der bakteriologischen Untersuchung des aus beiden Tiefen stammenden Materials erhält man einen diphtherieähnlichen Bacillus und gewöhnliche Staphylokokken.

Beobachtung XXIV: L. B., 19 Jahre alt; leidet an Herpes zoster intercostalis.

Letzte Harnentleerung vor 2 Stunden. Das Material wird aus 5 cm Tiefe gewonnen.

Das Material reicht für die Präparate nicht aus, da sich der Patient weiteren Untersuchungen nicht unterziehen wollte.

Bei den Impfungen erhält man nur einen diphtherieähnlichen Bacillus mit denselben Eigenschaften wie der in der Beob. XVIII beschriebene.

Beobachtung XXV: B. C., 20 Jahre alt; leidet an eingewachsenem Nagel.

Hat seit 1 Stunde keinen Harn gelassen. Das Sekret wird aus 5—10—15 cm Tiefe gewonnen.

Nur in den gefärbten Präparaten, die mit dem aus 5 und 10 cm Tiefe stammenden Material angefertigt sind, erkennt man spärliche Formen von Kokken und Bacillen.

Bei der bakteriologischen Untersuchung des Sekrets aus 15 cm Tiefe findet man nur gewöhnliche Streptokokken, während das Sekret aus 5 und

10 cm auch noch einen kleinen und dünnen Bacillus mit leicht angeschwollenen und rundlichen Enden liefert.

Dieser Bacillus färbt sich nicht nach Gram; auf Agar bildet er weißliche Kolonien, in Gelatine entwickelt er sich längs des Impfkanales, verflüssigt sie aber nicht; in Bouillon macht er eine Trübung und bildet einen leichten Niederschlag am Boden des Röhrchens.

Lfd. No.	Alter des Kranken	Name der Krankheit	Seit der letzten Harnentleerung verstrichene Zeit	Gewinnung des Untersuchungsmaterials aus 5 cm Tiefe	
				Mikroskopische Untersuchung der gefärbten Präparate	Bakteriologische Untersuchung
	Jahre				
1	23	Area celsi	3 Std.	Kokken, zu zweien angeordnet, morphologisch dem Gonococcus ähnl.	{ 1. Kulturen von Gonokokken ähnl. Kokken 2. Staphylokokken
2	17	Trockene Seborrhöe	6 „	Kokken	{ 1. Staphylokokken 2. Streptokokken in langen Ketten
3	18	Multiple Warzen	2 „	Negativ	Staphylokokken
4	14	Favus	4 „	Bacillen	Diphtherieähnl. Bacillen
5	19	Jodakne	5 „	do.	{ 1. Diphtherieähnl. Bacillen 2. Staphylokokken
6	21	Spätsyphilis	3 „	Kokken	Gonococcusähnl. Kokken
7	23	Herpes circinatus	2 „	Entnahme	findet nicht statt
8	25	Psoriasis vulgaris	4 „	Kokken	{ 1. Staphylokokken 2. Diphtherieähnl. Bacillen 3. Diplokokken
9	23	Idiopathische Adenitis	3 „	Wird nicht ausgeführt	Diphtherieähnl. Bacillen
10	16	Adenitis	4 „	do.	do.
11	24	Pityriasis versicolor	2 „	Bacillen u. Kokken	{ 1. Staphylokokken 2. Diphtherieähnl. Bacillen
12	37	Spätsyphilis	3 „	Kokken	Kurze Streptokokken
13	28	Scabies	2 „	Negativ	Staphylokokken
14	14	Lupus vulgaris	1 „	Wird nicht ausgeführt	Diphtherieähnl. Bacillen
15	33	Spätsyphilis	4 „	Kokken	Gonococcusähnl. Kokken
16	14	Favus	1 „	Wird nicht ausgeführt	Negativ
17	21	Acne vulgaris	4 „	Kokken	Staphylokokken
18	22	Scabies	2 „	Kokken u. Bacillen	{ 1. Staphylokokken 2. Diphtherieähnl. Bacillen
19	18	do.	4 „	Bacillen	{ 1. Diphtherieähnl. Bacillen 2. Gonococcusähnl. Kokk.
20	16	Ekzem	1 „	Diplokokken	Gonococcusähnl. Kokken
21	26	Psoriasis vulgaris	2 „	Negativ	Kurze und dicke Bacillen
22	21	Acne vulgaris	3 „	Kokken	{ 1. Staphylokokken 2. Diplokokken
23	16	Molluscum contagiosum	3 „	Kokken u. Bacillen	{ 1. Staphylokokken 2. Diphtherieähnl. Bacillen
24	19	Herpes zoster	2 „	Wird nicht ausgeführt	Diphtherieähnl. Bacillen
25	20	Unguis incarnatus	1 „	Kokken u. Bacillen	{ 1. Staphylokokken 2. Bacillen mit verdickten Enden
26	22	Ekzem	3 1/2 „	Kokken	Staphylokokken
27	18	do.	2 „	Wird nicht ausgeführt	{ 1. Lange Streptokokken 2. Diphtherieähnl. Bacillen

Beobachtung XXVI: A. S., 22 Jahre alt; leidet an retroaurikulärem Ekzem.

Letzte Harnentleerung vor 3½ Stunden. Das Material wird aus 5–10–15 cm Tiefe entnommen.

Nur aus dem aus 5 und 10 cm stammenden Material werden Präparate hergestellt; man erkennt auf ihnen Kokken.

Gewinnung des Untersuchungsmaterials aus 10 cm Tiefe		Gewinnung des Untersuchungsmaterials aus 15 cm Tiefe	
Mikroskopische Untersuchung der gefärbt. Präparate	Bakteriologische Untersuchung	Mikroskopische Untersuchung der gefärbten Präparate	Bakteriologische Untersuchung
Dasselbe wie in 5 cm Tiefe	Dasselbe wie in 5 cm Tiefe	Dasselbe wie in 5 cm Tiefe	Dasselbe wie in 5 cm Tiefe
Kokken	Staphylokokken	Entnahme findet nicht statt	
Entnahme findet nicht statt		Negativ	Negativ
do.		Entnahme findet nicht statt	
Bacillen	{1. Diphtherieähnl. Bacill. 2. Staphylokokken		do.
Kokken	Gonococcusähnl. Kokken	Kokken	Negativ
Bacillen	{1. Gonococcusähnl. Kokk. 2. Kurze u. dicke Bacillen	Entnahme findet nicht statt	
Kokken	{1. Staphylokokken 2. Diphtherieähnl. Bacill. 3. Diplokokken	Kokken	{1. Staphylokokken 2. Diphtherieähnl. Bac. 3. Diplokokken
Entnahme findet nicht statt		Entnahme findet nicht statt	
do.		do.	
Negativ	{1. Staphylokokken 2. Diphtherieähnl. Bacill.	Negativ	Negativ
do.	Negativ	Entnahme findet nicht statt	
do.	do.	do.	
Entnahme findet nicht statt			
do.		Negativ	Negativ
do.		Entnahme findet nicht statt	
Kokken	Staphylokokken	Negativ	Negativ
Kokken u. Bacillen	{1. Staphylokokken 2. Diphtherieähnl. Bacill.	Kokken u. Bacillen	Staphylokokken
Bacillen	Diphtherieähnl. Bacillen	Bacillen	Diphtherieähnl. Bac.
Negativ		Entnahme findet nicht statt	
do.	do.	do.	
Kokken	{1. Staphylokokken 2. Diplokokken	Negativ	Negativ
Kokken u. Bacillen	{1. Staphylokokken 2. Diphtherieähnl. Bacill.	Entnahme findet nicht statt	
Entnahme findet nicht statt		do.	
Kokken u. Bacillen	{1. Staphylokokken 2. Bacillen mit verdickten Enden	Negativ	Staphylokokken
Kokken	Staphylokokken	Wird nicht ausgeführt	Negativ
Wird nicht ausgeführt	{1. Lange Streptokokken 2. Diphtherieähnl. Bacill.	do.	do.

Das Material aus 15 cm Tiefe ergibt bei der bakteriologischen Untersuchung ein negatives Resultat. Bei den Impfungen mit dem Material aus 5 und 10 cm Tiefe entwickeln sich gewöhnliche Staphylokokken.

Beobachtung XXVII: G. L., 18 Jahre alt; leidet an einem seborrhoischen Ekzem der Interscapulargegend.

Hat seit 2 Stunden nicht uriniert. Das Sekret wird aus 5—10—15 cm Tiefe gewonnen.

Zur Herstellung von Präparaten kann man ausreichendes Material nicht erhalten.

Bei der bakteriologischen Untersuchung des Sekretes aus 5 und 10 cm Tiefe erhält man einen lange Ketten bildenden Streptococcus und einen diphtherieähnlichen Bacillus.

Die Röhrchen, die mit dem aus 15 cm Tiefe stammenden Material geimpft sind, bleiben steril.

In der vorstehenden Tabelle stellen wir noch einmal kurz die bei den verschiedenen Individuen gemachten Beobachtungen zusammen.

Vergegenwärtigt man sich die verschiedenen bakteriologischen Befunde, die bei den vorhergehenden Beobachtungen gemacht sind, so sieht man, daß im ganzen 8 Bakterienspecies, und zwar folgende, gefunden worden sind.

1) Bei manchen Beobachtungen (I, VI, VII, XV, XIX, XX) habe ich einen Coccus gefunden, dessen paarweises Zusammenliegen ihm oft das Aussehen des Gonococcus gibt. Diese Species zeigt Eigenschaften, nach denen man sie mit dem Micrococcus albicans von Bumm identifizieren könnte; es bestehen jedoch noch gewisse Unterschiede zwischen beiden, weil alle von mir isolierten Exemplare niemals Bouillon getrübt haben.

2) Sehr häufig (in 13 Fällen) hat die bakteriologische Untersuchung Kokken ergeben, die ihrer morphologischen und kulturellen Eigenschaften und ihrer Färbbarkeit nach Gram wegen zu dem gewöhnlichen Staphylococcus pyogenes albus zu rechnen sind.

3) Ziemlich selten sind Streptokokken gefunden worden, und zwar nur bei 3 Beobachtungen (II, XII, XXVII); bei Beobachtung II und XXVII handelt es sich um einen lange Ketten bildenden Streptococcus, bei XII dagegen um einen kurzen Streptococcus. In allen drei Fällen besitzen die gefundenen Streptokokken keine pathogene Wirksamkeit, auch wenn man sie in beträchtlichen Quantitäten und auf verschiedenen Wegen inokuliert.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires).

4^e Mémoire.

La Syphilis.

Par le Dr. F. J. Bosc, Professeur à l'Université de Montpellier.

Avec 17 figures.

(Fortsetzung.)

En somme, la papule de l'éruption aiguë post-chancreuse est constituée par une néoformation cellulaire de type néoplasique, non leucocytaire, épithéliale et conjunctivo-vasculaire, développée au niveau de capillaires sanguins, s'agrandissant non seulement par prolifération de sa masse mais aussi aux dépens des espaces lymphatiques pénétrés par le virus et laissant après résolution spontanée totale, avec ou sans ulcération, une cicatrice, parfois apparente sous forme de cicatrice gaufrée ou de vergeture.

2^o Lésions éruptives des organes. L'éruption post-chancreuse se fait non seulement à la peau, mais à tous les organes. Malheureusement chez l'adulte ces éruptions ont été peu recherchées, au stade aigu dit secondaire, dans les parenchymes, quoique quelques observations comme celle de Roque et Devic montrent à l'autopsie l'existence de belles pustules gommeuses de foie. Mais chez l'enfant hérédo-syphilitique et surtout chez l'enfant mort à la naissance ou peu après la naissance il peut exister des lésions intenses nodulaires de généralisation j'ai notées pour organes et qui s'y présentent avec les caractères que dans tous les l'éruption généralisée de l'infection clavelleuse. Leur étude, en particulier celles de lésions du poumon et du foie, telles que je les ai décrites ailleurs (36, 39, 40) va nous démontrer, sans réplique, ainsi que je le dis depuis longtemps (33, 36, 42) l'affinité du virus syphilitique pour les épithéliums et le bien fondé de l'assimilation de ces lésions de la syphilis aux lésions de la variole, de la vaccine et de la clavelée.

a) Lésions du poumon. Superposables à celles que j'ai décrites pour la clavelée, elles peuvent être ramenées à 3 types: forme nodulaire, forme de pancréatisation, pneumonie blanche.

La forme nodulaire est constituée par des pustules disséminées gris rose, compactes, finement granuleuses à la coupe, sans pus ni fibrine. La pancréatisation est une lésion de même ordre mais étendue à une grande partie ou à la totalité du poumon dont les lobules sont durs, compacts, de couleur saumon, bien limités de sorte que la coupe du poumon présente tout à fait l'aspect d'une coupe de pancréas. La pneumonie blanche est constituée par une lésion massive d'étendue variable, dure, d'un gris blanchâtre, avec des points plus opaques.

Examen microscopique. L'examen de formes typiques, nodulaires ou pancréatisation, montre, vers la périphérie de la lésion, une prolifération, avec hypertrophie, des cellules épithéliales des alvéoles sexuels sont augmentées de volume et séparées par une néoformation conjonctive délicate. En allant vers le centre la néoformation s'accroît, forme des traînées plus épaisses et des placards étalés entre des proliférations épithéliales de type adénomateux. Dans les lésions plus avancées, la nappe conjonctivo-vasculaire s'étend autour des bronches et des vaisseaux et comprime les formations épithéliales réduites à des cavités irrégulières ou à des fentes dont l'épithélium est en voie de desquamation ou de nécrose. À un fort grossissement, la zone de progression formée par une

prolifération conjonctive et une prolifération épithéliale d'égale valeur, présente des alvéoles agrandis, tapissés de grosses cellules épithéliales qui subissent une hypertrophie sombre puis claire et réduisent la lumière. Entre ces alvéoles, la néoformation conjonctive forme une trame constituée par de grandes cellules à prolongements multiples anastomosés et dont les mailles renferment des plasmazellen jeunes. Les cellules à prolongements s'insinuent et s'allongent entre la paroi alvéolaire et les capillaires à endothélium proliféré et hypertrophié et elles s'y multiplient. Dans les parties plus avancées de la lésion (fig. 8 et 9), la prolifération épithéliale alvéolaire peut prédominer sur la partie conjonctive et prend les caractères de l'adénome alvéolaire. Dans les formations épithéliales le plus volumineuses, de très grosses cellules claires, parfois disposées sur deux rangs limitent une lumière assez grande ou toute petite de sorte que l'on se croirait en présence d'un acinus de glande salivaire (*a*, *b*, *c* fig. 8). D'autres

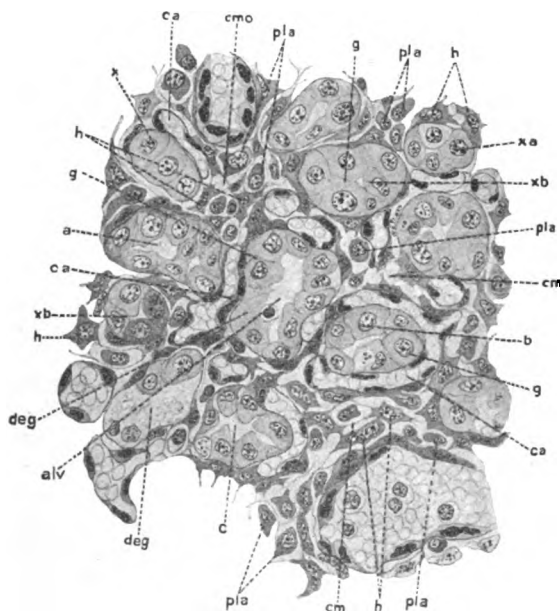


Figure 8. Coupe de pustule du poudon (syphilis héréditaire). *alv* alvéoles pulmonaires à épithélium proliféré et hypertrophié; *g*, *c*, *a* formations épithéliales néoplasiques à volumineuses cellules; *xb*, *xa*, *x* prolifération adénomateuse jeune; *ca* capillaires en voie de fragmentation; les formations adénomateuses *xa*, *xb* ne sont plus en contact avec les vaisseaux, mais isolées dans la prolifération conjonctive à grandes cellules étoilées (*h*, *h*) et à Plasmazellen (*pla*).

adénomateuses qui se trouvent directement dispersées dans la nappe conjonctive (fig. 8 et 9). Au centre des placards conjonctifs un peu volumineux on trouve une artérole entourée d'une zone étendue de périartérite à évolution scléreuse.

Par endroits, l'épithélium des petites bronches proliféré forme des bourgeonnements papilleux ou compacts qui dilatent la lumière bronchique sous forme de cellules atypiques, sombres ou claires souvent en karyokinèse; cette prolifération se continue avec la néoformation adénomateuse des alvéoles (adénome broncho-alvéolaire). La structure normale du poudon a donc disparu pour faire place à une prolifération adénomateuse dans une gangue conjonctivo-vasculaire envahissante.

Dans la pneumonie blanche, la prolifération conjonctive est devenue prédominante et la prolifération épithéliale est souvent réduite à des cavités irrégulières et à des fentes dont l'épithélium est presque totalement desquamé. Les grosses bronches cartilagineuses sont dilatées par une prolifération de cellules cylindriques et de cellules

proliférations épithéliales sont formées par 5 à 6 cellules très hypertrophiées, tassées, ne limitant pas de lumière (*xb*, *xa*, *x* fig. 8); elles représentent des formations récentes par bourgeonnement des épithéliums voisins. La prolifération conjonctive forme des traînées de plus en plus épaissies (*cm*, *cm* fig. 8) entre les tubes adénomateux, s'élargit en placards plus étendus (*cmo* fig. 8, *mas* fig. 9), formée de grandes cellules claires à prolongements multiples (*col* fig. 9) qui prennent parfois un aspect épithélioïde (*cm* fig. 14) et entre lesquelles sont infiltrées des plasmazellen mûres (*pla*, *pla* fig. 14). Les grandes cellules étoilées qui ont proliféré entre les capillaires et les alvéoles se tassent le long de ces capillaires, éloignent ceux-ci des alvéoles. Cette prolifération conjonctive, la zone de plus en plus dense de périartérite avec infiltration de plasmazellen dans la paroi du vaisseau, et un processus prononcé d'endo-capillarite, entraînent l'oblitération par places, puis la fragmentation des capillaires (fig. 8 et *t*, *t*, *t* fig. 9). De plus en plus réduits, les capillaires se disséminent dans la prolifération conjonctive (*to*, *to* fig. 9) isolés des formations

atypiques qui s'enfoncent en doigts de gant dans le chorion émettant, par endroits, des pointes qui rompent la basale et pénètrent dans les espaces lymphatiques. Les cellules de ces amas déformées par compression se disposent souvent en bulbe d'oignon; elles renferment un gros noyau, ou un noyau bourgeonnant et des inclusions intraprotoplasmiques. Cette prolifération épithéliale peut pénétrer dans les glandes bronchiques dont les cellules prolifèrent, deviennent irrégulières, cylindroïdes, et donnent parfois naissance à une néoformation de type adénomateux. Beaucoup de bronches moyennes et petites sont remplies par un bourgeonnement épithélial intense formé de cellules volumineuses, sombres, prismatiques, cubiques, atypiques, disposées sur plusieurs rangs souvent en karyokinèse et qui s'implantent directement sur la trame conjonctive. Cette prolifération se propage dans de petites cavités bourgeonnantes qui communiquent largement, bordées de cellules complètement atypiques, avec de nombreuses mitoses et disposées souvent sur plusieurs rangs sous forme de bourgeons saillants. Le tissu conjonctif œdématisé forme des nappes étendues autour des bronches et des artères dont le processus d'endopérivascularite est très développé et renferme de volumineux vaisseaux lymphatiques parfois dilatés en forme de lacs et remplis de cellules endothéliales desquamées. Les cellules conjonctives fréquemment en karyokinèse font en partie retour vers le type adulte, aussi bien les plasmazellen que les cellules étoilées; entre les cellules étoilées et les fibroblastes sont infiltrées des mastzellen et des éosinophiles. Au centre des nappes conjonctives les plus étendues et depourvues de lumière glandulaire on voit apparaître autour d'un vaisseau oblitéré par des cellules endothéliales hypertrophiées et parfois nettement épithélioïdes, un processus de nécrose progressif qui constitue une gomme miliaire, dont la réunion peut aboutir à la formation de nodules gommeux considérables.

L'évolution est celle de toute néoformation syphilitique. En dehors de l'évolution dégénérative gommeuse, la lésion syphilitique épithéliale et conjonctive subit une résolution spontanée: les cellules étoilées en grande hypertrophie claire (col fig. 9) subissent une plasmolyse qui les transforme en cellules utriculaires lesquelles se désagrègent dans le liquide d'œdème. Il en est de même pour les plasmazellen (plac fig. 14) et pour les cellules épithéliales qui de l'hypertrophie claire (x fig. 9) passent à l'état vacuolaire (desl fig. 14), se détachent de la paroi et deviennent globuleuses de sorte qu'elles ressemblent à de grands mononucléaires; elles se vacuolisent ensuite et dégèrent (deso fig. 9). C'est à partir de ce processus de résolution que l'on voit apparaître quelques polynucléaires.

b) **Lésions du foie.** Le foie dans la syphilis héréditaire grave (39, 40) est souvent un foie volumineux, jaunâtre avec des points de congestion,

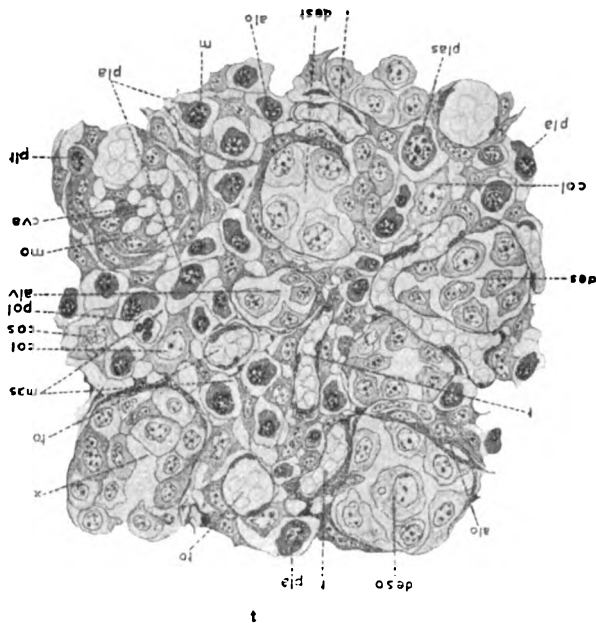


Figure 9. Pustule du poumon (syphilis héréditaire) à la période de résolution. *x* tube adénomateux à prolifération épithéliale sur plusieurs rangs; *des* dissociation des cellules épithéliales qui deviennent globuleuses et claires (*deso*) et dégèrent; les capillaires (*t*) sont réduits à des fragments, et il se forme des néo-capillaires (*to*) dans la prolifération conjonctive étalée en nappes (*mas*) et formée de grandes cellules à prolongements multiples (*col*) parfois épithélioïdes (*cos*) et de Plasmazellen à maturité (*pla*); *cva* épais manchon de périvasculare avec infiltration de Plasmazellen (*plt*).

dense, un peu translucide et parsemé de granulations grisâtres comparées à des grains de semoule: c'est le foie silex avec des gommès miliaires. Parfois le foie est œdématié et violacé avec des parties jaunâtres et renferme de gros nodules jaunes qui peuvent atteindre de volume d'un pois chiche et qui sont des gommès.

Dans le foie silex à gommès miliaires, la disposition lobulaire normale a disparu; la coupe est parsemée de trabécules hépatiques fragmentées, inégaux, parfois incurvées en fer à cheval, disséminées dans une prolifération conjonctive, parcourue de nombreux capillaires et qui s'étale en nappes le plus large autour de la veine porte. Le tissu épithélial surtout conservé au voisinage des espaces portes en forme de trabécules hypertrophiées en raison de l'augmentation en nombre et en volume des cellules hépatiques qui renferment plusieurs noyaux et de belles figures de karyokinèse. Les capillaires dissocient ces trabécules hypertrophiées, puis les fragmentent et ces parties de trabécules à grandes cellules s'arrondissent à une extrémité, en forme d'acinus autour d'une lumière tandis que l'autre se continue avec un canalicule biliaire de nouvelle formation à grosses cellules cubiques, en karyokinèse fréquente. Des fragments trabéculaires plus éloignées de l'espace porte orientent leurs cellules hypertrophiées autour d'une petite lumière sous forme d'acini ou de tubes glandulaires courts, et parfois se continuent avec de longs néo-canalicules biliaires dichotomisés à cellules claires. Il en résulte que l'ensemble de la coupe donne l'impression d'un tissu adénomateux de même ordre que celui que j'ai décrit dans la clavelée. La néoformation conjonctive et les vaisseaux nombreux de nouvelle formation envahissent de plus en plus les espaces intertrabéculaires, fragmentent de plus en plus les tronçons épithéliaux et aboutissent à une dissociation monocellulaire et enfin à la disparition totale des cellules hépatiques sur une étendue assez grande. Il se forme ainsi des foyers constitués par de grandes cellules conjonctives anastomosées dont les intervalles sont infiltrés de plasmazellen, de quelques grands mononucléaires et d'éosinophiles. Ces cellules se tassent autour des vaisseaux pour former un manchon de périvasculite; puis les capillaires subissent comme dans le poumon, sous l'influence de cette péricapillarite et de l'endocapillarite oblitérante, une fragmentation de plus en plus prononcée. Ces nodules conjonctivo-vasculaires, développés ordinairement au voisinage des espaces portes ou dans les parties intermédiaires à la veine porte et à la veine sus-hépatique subissent un processus de dégénérescence caséiforme à partir de leur centre, le début se faisant au niveau et autour du vaisseau central dont la lumière est formée par des cellules endothéliales proliférées et dont certaines ont pris l'aspect de cellules épithélioïdes et même de cellules géantes. Cette dégénération qui débute par un point central s'étend à toute l'étendue du nodule et apparaît comme une masse d'aspect caséux parsemée de petits fragments et de granulations hyperchromatiques surtout d'origine nucléaire. C'est là la gomme miliaire complètement développée.

Les gros nodules gommeux de certains foies de syphilis-héréditaire sont jaunes avec un aspect chenillé marron. A l'examen histologique on constate que l'ensemble du nodule est formé par la réunion de foyers caséiformes dispersés le long des vaisseaux portes, les uns au début, les autres complètement dégénérés, isolés ou agminés et dont l'ensemble marche vers une dégénérescence gommeuse totale. La gomme apparaît donc comme un foyer dégénératif en masse, mode de résolution brutal, diphthéroïde, d'une néoformation conjonctivo-vasculaire syphilitique ordinaire et qui, nous le verrons, est en rapport avec une action en masse du virus à partir de son centre.

c) Lésions du cerveau (méningo-encéphalite du nouveau-né dans la syphilis héréditaire; syphilis sclérogommeuse; paralysie générale).

D'une façon très générale on considère que les lésions sclérogommeuses sont seules caractéristiques de la syphilis cérébrale. Et cependant il est évident, de par la symptomatologie, que le cerveau est atteint par le virus syphilitique dès que ce dernier est passé dans le sang et qu'il présente dès ce moment des lésions diffuses du type aigu. Malheureusement nous ne savons pas qu'il ait été fait d'étude du cerveau de syphilitiques morts avec des accidents graves au cours de la période post-chancreuse, tandis que les lésions gommeuses observées à une phase plus tardive de la maladie sont mieux connues. Et cependant la connaissance des lésions aiguës du système nerveux déterminées par le virus

syphilitique au début de son action est indispensable pour pouvoir déterminer les caractères des lésions syphilitiques autres que les gommès et en particulier pour pouvoir porter un jugement de quelque valeur sur la nature syphilitique ou non de la paralysie générale.

Pour résoudre le problème nous avons fait porter nos recherches sur: 1° la méningo-encéphalite des nouveau-nés atteints de syphilis héréditaire qui nous fournira le meilleur exemple des lésions syphilitiques diffuses aiguës du cerveau et des méninges; 2° un cas de syphilis cérébrale sclérose gommeuse accompagné de lésions de méningo-encéphalite assez étendues et identiques à celles de la paralysie générale; 3° enfin un cas de paralysie générale des plus typiques par les caractères et l'intensité des lésions.

1° Syphilis héréditaire avec méningo-encéphalite syphilitique.

Un enfant né à terme et né d'une mère syphilitisée au 6° mois de sa grossesse nous est porté de la Maternité¹⁾: l'enfant qui n'a pas respiré ne présente pas de signes extérieurs de syphilis, sauf un ventre volumineux dû à une ascite hémorragique. Tous les organes sont le siège de lésions profondes en particulier le foie qui présente quatre gommès du volume d'un pois à un pois chiche, et le poumon (pancréatisation); ces organes renferment une quantité énorme de *Tréponema pallidum*. A l'ouverture du crâne les méninges molles de la convexité apparaissent violemment congestionnées avec de grosses veines dilatées par du sang noir; elles sont épaissies et elles happent très fortement à la substance cérébrale, de sorte que en certains points, en particulier dans la région rolandique, on peut entraîner avec la pie-mère un peu de substance corticale. Le cerveau est œdématisé mais est surtout le siège d'une congestion qui lui donne une teinte hortensia.

Des coupes ont été faites, après fixation dans le formol, l'alcool et le sublimé, et colorées par l'hématéine-éosine, ou le van Gieson, le Giemsa, le procédé de Levaditi au nitrate d'argent. Nous n'avons pas pu mettre de tréponèmes en évidence, ni dans les méninges, ni dans le cerveau alors que le foie en renfermait des quantités énormes et cependant les lésions étaient très prononcées. Au microscope, les méninges molles, très augmentées d'épaisseur, renferment d'énormes vaisseaux dilatés par le sang; elles sont le siège d'une infiltration hémorragique qui, en de nombreux points, se continue dans l'écorce, aucune démarcation n'existant plus entre le cerveau et la pie-mère. Des lésions diffuses d'infiltration cellulaire se marquent au niveau des méninges et sur toute la surface de la substance cérébrale avec leur maximum dans la partie superficielle de l'écorce; en ce dernier point l'infiltration des cellules est telle que les gros noyaux arrondis se touchent sur une hauteur considérable formant une couche continue. Des vaisseaux à parois lésées traversent cette prolifération et vers la surface établissent un lien étroit entre les néoformations cellulaires corticales et méningées; les cellules superficielles et surtout celles qui avoisinent les vaisseaux, présentent des noyaux plus allongés et ont une tendance à se transformer en fibroblastes. Dans les parties les plus atteintes et qui correspondent aux points où toute démarcation entre les méninges et l'écorce a disparu, on constate un processus de désintégration lacunaire d'abord léger puis plus intense et qui prend l'aspect de lacunes allongées séparées par des travées peu épaisses de substance cérébrale parallèles les unes aux autres. Le cerveau prend, en ce point, un aspect clivé.

A un fort grossissement, les vaisseaux des méninges énormément dilatés présentent un endothélium volumineux et sont entourés par une infiltration de cellules à gros noyau fortement coloré, rondes ou allongées contre la paroi. La partie superficielle de l'écorce est infiltrée par une grande quantité de cellules embryonnaires à noyau rond chargé de chromatine et qui sont dues à la prolifération active des cellules névrogliques. Elles sont plus tassées encore autour des capillaires néoformés à endothélium hypertrophié, les plus voisines de la paroi vasculaire ayant une tendance à s'allonger en forme de fibroblastes. Dans les parties où la désintégration se produit on constate que cette dernière est en rapport avec l'hypertrophie des cellules proliférées, de type névroglique. Ces cellules à protoplasma plus volumineux à prolongements nombreux, pénètrent puis dissocient la substance cérébrale et s'orientent autour des petites cavités qu'elles ont formées; certaines prennent un très grand volume. Ces petites cavités se

1) Nous remercions vivement le service de la Maternité d'avoir bien voulu nous envoyer ce fœtus.

réunissent pour former des lacunes très irrégulières bordées de cellules à gros noyaux réunies en amas, revêtant fréquemment le type de plasmazellen et plus souvent encore le type de cellules névrogliales hypertrophiées et traversées par de grandes cellules névrogliales à prolongements très nombreux et très longs, en forme de chevelu. Dans les points où la désintégration produit des lacunes allongées, celles-ci sont séparées par des colonnes parallèles de substance nerveuse à bords dentelés et granuleux; ces colonnes présentent dans leur épaisseur ou sur leurs bords des cellules embryonnaires, des plasmazellen hypertrophiées et globuleuses mais surtout de grandes cellules névrogliales à chevelu abondant. Arrivées à leur maximum d'hypertrophie, ces cellules deviennent claires avec un noyau vésiculeux et présentent un processus de plasmolyse et de nucléolyse qui aboutit à une destruction granulo-aqueuse.

Nous retrouvons ici encore tous les caractères essentiels de structure (néoformation cellulaire vascularisée) et d'évolution, prolifération puis résorption du syphilome, mais d'un syphilome diffus sur une grande étendue.

En somme, il s'agit d'une méningo-encéphalite diffuse caractérisée par une prolifération cellulaire pure très intense (à type de cellules embryonnaires, de plasmazellen, de grandes cellules névrogliales) traversée de nombreux capillaires de nouvelle formation; cette néoformation est suivie d'une résorption lacunaire de la substance cérébrale puis des cellules hypertrophiées elles-mêmes, suivant un processus de dégénérescence granulo-aqueuse, tandis que le long des capillaires (perivascularite à tendance fibrosante) et, surtout vers la surface, les cellules tendent à s'allonger en forme de fibroblastes (adhérences méningo-corticales).

2° Syphilis cérébrale scléro-gommeuse accompagnée de lésions de méningo-encéphalite diffuse ulcéreuse. Plusieurs auteurs ont signalé déjà la coexistence, sur un même cerveau, de lésions scléro-gommeuses et de lésions de méningo-encéphalite diffuse ulcéreuse identiques à celles de la paralysie générale (voir la communication du Prof. Raymond, Acad. de méd. 1905. Févr.). Nous avons pu observer un cas absolument typique à cet égard:

Dans la partie antérieure de la 2° frontale du cerveau droit existait une gomme élastique du volume d'une grosse noix recouverte d'une épaisse coque due à l'épaississement des trois méninges adhérentes (symplyse triméningée). En arrière de la gomme, la dure mère se libérait de toute adhérence avec les méninges molles mais ces dernières, congestionnées et épaissies, avec des traînées blanchâtres périvasculaires, adhéraient fortement à l'écorce cérébrale et sur toute l'étendue du lobe frontal. En opérant une traction progressive sur les méninges molles on sépare celles-ci de l'écorce mais en entraînant, collées à leur face profonde, des parties de substance cérébrale. La surface des circonvolutions présente des ulcérations d'intensité variable absolument identiques comme aspect et intensité à celles que l'on observe dans la paralysie générale. A la coupe, substance corticale congestionnée et d'aspect granuleux dans sa partie superficielle.

L'examen microscopique a été fait au niveau de la gomme et dans la région ulcérée.

a) La gomme présente des cellules géantes nombreuses. De gros nodules caséiformes isolés ou conglomérés sont entourés par une large zone de transformation fibreuse à travées ondulées bordées de grandes cellules à noyaux volumineux et dont les espaces sont infiltrés d'énormes plasmazellen globuleuses, de plasmazellen de taille très variable, de cellules dites embryonnaires et de grandes cellules étoilées; de très nombreux vaisseaux courent dans tous les sens bordés de cellules endothéliales colossales. Par places, dans cette nappe de prolifération, on constate au niveau d'un capillaire dilaté ou dans un espace interfasciculaire, une ou plusieurs cellules géantes ou un amas de cellules du type épithélioïde. A mesure que l'on s'éloigne vers la périphérie, la prolifération cellulaire devient moins égale et l'on voit se former des nodules plus ou moins volumineux dans une infiltration diffuse plus discrète.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Bacillus flavo-aurantiacus sporogenes (nov. spec.) aus dem „antisyphilitischen Serum de Lisle“.

[Aus der Abteilung für allgemeine Pathologie des kaiserlichen Instituts für experimentelle Medizin.]

Von Dr. W. N. Klimenko in St. Petersburg.

Da es mir bekannt geworden ist, daß sich in Petersburg einige Syphilitiker mit dem „antisyphilitischen Serum de Lisle“ behandeln, so unternahm ich eine Untersuchung dieses verdächtigen Serums. Ich erlaube mir hier in kürzesten Worten an die Geschichte seines Entstehens zu erinnern.

Im Jahre 1901 machte Dr. Jullien (1) in seinem Namen und in dem Namen des Dr. de Lisle in der Medizinischen Akademie von Paris die Mitteilung, daß sie beide in dem Blutplasma der Syphilitiker einen *Bacillus* entdeckt hätten, den sie für den Erreger der Syphilis hielten. Das Blutserum gewannen sie dadurch, daß sie für 12 Stunden und mehr ein Mailänder Fliegenpflaster auf die Haut der an Syphilis Erkrankten setzten. Der Mikroorganismus von Jullien und de Lisle ist ein sehr beweglicher polymorpher *Bacillus* mit abgerundeten Enden. Sporen bildet er nicht; der *Bacillus* ist ein fakultativer Anaërobe. Er läßt sich leicht mit jeder Anilinfarbe färben, nach Gram nimmt er keine Farbe an. Auf der Oberfläche der Gelatine haben die Kolonien eine grauliche Farbe. Auf Bouillon wächst der *Bacillus* schwach, er macht die Bouillon trübe und bedeckt sie mit einem feinen Häutchen; die Gelatine löst er langsam und gibt der Lösung eine grünliche Färbung. Gut wächst er auf Glycerinkartoffeln und amniotischer Flüssigkeit. Auf geronnenem Blutserum wächst der *Bacillus* unsichtbar, ohne es zu lösen. Auf einfachem und auf Glycerinagar entwickelt sich der *Bacillus* in Gestalt eines glänzenden, hellgrünen Belags. Milch koaguliert er nicht, Kasein aber fällt darin aus; die Milch reagiert alkalisch. Für Tiere ist er pathogen. Das Stäbchen von Jullien und Lisle wird nur von dem Blutserum der Syphilitiker agglutiniert.

Auf diese Mitteilung hin erfolgten von verschiedenen Seiten kritische Bemerkungen (Niessen [2] u. a.) und Kontrolluntersuchungen (S. W. Ssowsky [3]), welche die völlige Unhaltbarkeit der „Entdeckung“ der Herren Jullien und de Lisle bewiesen. So isolierte z. B. S. W. Ssowsky (3) aus dem Mailänder Fliegenpflaster einen *Bacillus*, der mit dem Mikroorganismus Julliens und Lisles identisch war. Folglich ist der Syphiliserzeuger von Jullien und de Lisle nichts anderes, als der *Bacillus* des Mailänder Fliegenpflasters. Nach dem eben Angeführten ist es erstaunlich, daß die Herren Jullien (5) und de Lisle (5) sich entschließen konnten, ihr „antisyphilitisches Serum“ in die Öffentlichkeit zu bringen.

Das uns zugestellte antisyphilitische Serum des Dr. Lisle untersuchten wir vor allen Dingen auf seine Sterilität hin. Es erwies sich, daß ohne Ausnahme alle Serumfläschchen, die wir erhielten, durch die Reinkultur irgend eines *Bacillus* verunreinigt waren. Die Voraussetzung, ob dieses nicht gerade das Stäbchen von de Lisle und Jullien sei, lag auf der Hand. Die Untersuchung ergab jedoch, daß der isolierte

Mikroorganismus mit dem genannten Bacillus nichts gemein hat: 1) Der isolierte Bacillus bildet Sporen; 2) nach Gram nimmt er Färbung an; 3) er koaguliert die Milch — die Milch reagiert sauer; 4) auf Kartoffeln erzeugt er ein bräunlich-gelbes Pigment, auf Agar mit Mannit ist das Pigment gelb-orange und auf einfachem Agar gelb; 5) die oberflächlichen und tiefen Kolonien auf Gelatine sind von gelber Farbe; 6) dem Tierorganismus (weiße Mäuse, Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen, Tauben) ist er unschädlich.

Ich gehe jetzt zu einer genauen Beschreibung der morphologischen und kulturellen Eigentümlichkeiten des isolierten Bacillus über. Das Stäbchen ist ziemlich lang, dünn und hat abgerundete Enden. Es ist beweglich und bildet Sporen. Die Sporen haben eine ovale Gestalt. Sie liegen gewöhnlich am mittleren Teile des Stäbchens, zuweilen nähern sie sich einem der Enden. Jedes Stäbchen bildet nur eine Spore. Das Auswachsen der Sporen beginnt an einem ihrer Enden. Die Geißeln sind nicht lang und über die ganze Fläche des Stäbchens verbreitet. Ihre Zahl schwankt zwischen 10 und 20—22.

Der Bacillus wird von allen gewöhnlichen Anilinfarben leicht gefärbt, grampositiv, nicht säurefest. Auf Ausstrichpräparaten liegen die Stäbchen einzeln, selten zu zweien. Ihr Temperaturoptimum ist $+37^{\circ}\text{C}$. Das Stäbchen ist ein Aërobe.

Die tiefen Kolonien auf Agar-Agar gleichen den tiefen Kolonien des gewöhnlichen Darmbacillus und erinnern nur selten an die tiefen Kolonien des Proteus auf Gelatine.

Die oberflächlichen Kolonien sind von hellgelber Farbe und undurchsichtig; der Rand ist leicht gezackt; im allgemeinen ist die Form der Kolonien eine rundliche. Unter dem Mikroskop ist das Zentrum der oberflächlichen Kolonien von dunkelbräunlicher Farbe, die Peripherie ihrer Ränder farblos; die tiefen Kolonien sind von gelbbrauner Farbe. Die jungen Kolonien, sowohl die in der Tiefe gelegenen, als auch die oberflächlichen, sind feinkörnig.

Auf Gelatineplatten werden die Kolonien am 3. Tage dem unbewaffneten Auge sichtbar. 2 Tage, nachdem die Kolonien dem unbewaffneten Auge sichtbar geworden, beginnt die Verflüssigung der Gelatine um sie herum. Die Gestalt der Kolonien ist vor Beginn der Verflüssigung der Gelatine eine rundliche, die Ränder sind zuweilen gezackt; sobald jedoch die Gelatine verflüssigt ist, werden die Kolonien vollkommen rund.

Im Anfange sind die Oberflächenkolonien undurchsichtig, von milch-weißer Farbe, die tiefen Kolonien undurchsichtig und von gelblicher Farbe; nach einigen Tagen wird die Farbe der Kolonien sowohl in der Tiefe als auch an der Oberfläche orangegelb; die ersteren sind stärker gefärbt als die zweiten. Unter dem Mikroskop erscheinen die tiefen Kolonien entweder ohne Zeichnung oder sehr feinkörnig, ihre Farbe ist entweder hellbraun oder braun, die Oberflächenkolonien gleichen den auf Agar-Agar gezüchteten. Das Aussehen der Kolonien, um die herum die Gelatine verdünnt ist, ist folgendes: Auf der Oberfläche der verflüssigten Gelatine schwimmt ein festes Häutchen von gelber oder heller orangegelber Farbe. Unter dem Mikroskop haben sie eine runde Form; die Mitte ist sehr grobkörnig, von brauner Farbe, die Ränder feinkörnig und gelbbraun gefärbt; die ganze Kolonie ist von einem hellen, schmalen Ring verdünnter Gelatine umgeben.

Der in Frage stehende Bacillus wächst folgenderweise auf den verschiedenen Nährböden:

Bouillon-Pepton wird erst trübe, dann bildet sich auf seiner Oberfläche ein ziemlich leicht zerreißbares Häutchen. Mit der Zeit bildet sich auf dem Boden ein geringer schleimiger Satz von hellgelber Farbe. Auf 1-proz. Peptonwasser wächst der *Bacillus* ebenso wie auf Bouillon-Pepton, nur etwas schwächer.

Agarstichkultur: Das Wachstum im Stichkanal ist spärlich, uncharakteristisch, in Gestalt eines feinen Streifens von weißer Farbe. An der Oberfläche breitet sich das Häutchen zuweilen bis zu den Rändern des Reagenzglases aus, zuweilen reicht es nicht bis an dieselben heran; es ist zuweilen glatt und glänzend, dann wieder runzelig und matt oder matt und ziegenlederartig; seine Farbe ist hellgelb oder gelb. Agarstrichkultur: Schnelles Wachstum (48 Stunden), verbreitet sich über die ganze schräge Agarfläche. Der Bakterienbelag hat von Anfang an ein glänzendes, lackiertes Aussehen, zuweilen ist er ziegenlederartig, matt, und nimmt erst nach etwa 96 Stunden das oben angeführte Aussehen an; die Farbe des Belags ist in beiden Fällen hellgelb. Das Kondensationswasser ist trübe, auf seiner Oberfläche ist eine feste, sehr helle gelbe Haut. Die Stichkultur auf geradem 4-proz. Glycerinagar-Agar ist dieselbe wie auf gewöhnlichem Agar-Agar; Gase bilden sich nicht. Auf saurem Agar entwickelt sich der beschriebene *Bacillus* langsamer, als auf alkalischem oder neutralem Agar-Agar. Auf Agar-Agar mit 1 Proz. Mannit wächst er wie auf gewöhnlichem Agar, nur ist der Bakterienbelag von hell-orangegelber Farbe; Gase bilden sich nicht.

Gelatinestrichkultur: Bei $+18^{\circ}\text{C}$ wächst der *Bacillus* längs des Stichkanals in Gestalt eines feinen, aus einzelnen kugelartigen, weißgefärbten Kolonien bestehenden Fadens. Die Verflüssigung der Gelatine beginnt am 4. Tage, zuerst in Gestalt eines kleinen Konus. Mit der Zeit (etwa nach 10 Tagen) verbreitet sich die Verflüssigung über die ganze Fläche des Reagenzglases (cylinderförmig). Die verflüssigte Gelatine ist trübe, auf dem Boden ist ein flockiger Satz, auf der Oberfläche schwimmt eine dicke hellgelbe Haut. Um die ganze Gelatine im Reagenzglas zu verflüssigen, ist nicht weniger als ein Monat, zuweilen mehr, erforderlich. Die Farbe der verflüssigten Gelatine ist dieselbe wie bei unverflüssigter Gelatine. Ich wiederhole, daß die Gelatinekulturen bei einer Temperatur von $+18^{\circ}\text{C}$ erhalten wurden.

Auf Kartoffeln wächst der beschriebene *Bacillus* in Gestalt eines schmierigen, glänzenden Belags von der Konsistenz saurer Sahne; die Farbe des Belags ist anfangs schmutziggelb und wird dann orangegelb, auf alten Kulturen ist sie braungelb. Auf Kartoffeln wächst der *Bacillus* nur bei $+37^{\circ}\text{C}$, bei einer Temperatur von $+18^{\circ}\text{C}$ war nach 24 Stunden noch kein Wachstum zu bemerken.

Milch gerinnt unter dem Einflusse des Wachsens des genannten *Bacillus* anfangs (nach 36–48 Stunden) gallertartig. Nach weiteren 24–48 Stunden wird dieses Kaseinkoagulum fester, es bildet sich eine große Menge Serum, das Serum reagiert schwach sauer. Zuweilen bildet sich auf der Oberfläche der Milch eine ziemlich feste Haut.

Auf Petruschkyschem Nährboden bildet er erst (nach 24 Stunden) Säure und dann (nach 72–96 Stunden) Alkali. Der Nährboden selbst wird etwas trübe, auf der Oberfläche bildet sich eine runzelige, wachsartige Haut.

Der Neutralrot-Agar Rothenbergers, nach Oldekopps (4) Verfahren bereitet, wird von dem beschriebenen *Bacillus*, sogar nach 4-tägigem Verbleiben desselben im Thermostaten, nicht verändert.

Einen Nährboden mit Methylenblau entfärbt er nicht.

Auf gekochtem Eiweiß wächst der *Bacillus* unsichtbar. Das gekochte Eiweiß verändert sich stark; es wird bräunlichgelb und durchsichtig.

Ameisensaures Natron (W. L. Omeljanskys (6) Nährboden) zerlegt das genannte Stäbchen nicht.

Auf Bouillon und Peptonwasser mit 1 Proz. salpetersaurem Natron wächst das Stäbchen ausgezeichnet, besser als auf gewöhnlicher Bouillon, doch zersetzt es das salpetersaure Natron nicht, d. h. es besitzt keine denitrifizierenden Eigenschaften.

Außerdem wurde die Fähigkeit des Stäbchens, Kohlenhydrate zu zersetzen, erprobt. Zu diesem Zwecke wurden vorbereitet:

1) Der Nährboden von Barsiekow (1 Teil Nutrose [nach Gewicht, 0,3 Kohlenhydrat] [nach Gewicht], 100 Teile [ccm] Wasser und Lackmuskintur) mit Weintraubenzucker, Mannit, Glycerin und Milchzucker. Die ersten drei Kohlenhydrate zersetzte das untersuchte Stäbchen mit Bildung von Säure, das letzte veränderte es nicht.

2) Es wurden noch Nährböden mit Kohlenhydraten so bereitet, wie Grimbert (7) empfiehlt, d. h. 0,5 Proz. Peptonwasser (Pepton Witte) ohne Chlornatron mit 2 Proz. Kohlenhydrat; zu diesem Nährboden wurde Lackmuskintur hinzugefügt. Man untersuchte noch folgende Kohlenhydrate aus der Gruppe des Weintraubenzuckers: Glykose und Galaktose; aus der Gruppe des Rohrzuckers: Rohrzucker, Maltose, Raffinose; aus der Gruppe der Cellulose: Dextrin; von Pentosen: Arabinose; von dreiatomigen Alkoholen: Glycerin, und von sechsatomigen: Mannit. Alle genannten Kohlenhydrate, mit Ausnahme des Dextrins, welches unverändert blieb, spaltete das genannte Stäbchen unter Bildung von Säure. Ich bemerke hier, daß ich über die Spaltung der Kohlenhydrate nur nach dem Umschlag der Reaktion des Nährbodens aus einem neutralen ins saure urteile. Grimbert empfiehlt, den Nährboden in einem Autoklav bei $+110^{\circ}\text{C}$ 10 Minuten lang zu sterilisieren. Ich wich etwas von seinem Rate ab und tat folgendes: Zuerst sterilisierte ich das Peptonwasser, dann fügte ich die Kohlenhydrate und die sterilisierte Lackmuskintur hinzu, goß das Ganze in sterilisierte Reagenzgläser und sterilisierte den Nährboden 2 Tage nacheinander im Kochschen strömenden Dampfapparat, je 5 Minuten lang, bei einer Temperatur von $+100^{\circ}\text{C}$. Nach Beendigung der Sterilisation nahm ich sofort den Nährboden aus dem Apparat. Um mich von der Keimfreiheit der Nährböden zu überzeugen, stellte ich sie, als sie nach der zweiten Sterilisation abgekühlt waren, auf 24 Stunden in einen warmen Thermostaten. Nur wenn sie sich nach solchem Verfahren als steril erwiesen, impfte ich sie. Diese Art der Sterilisation gab mir mit geringen Ausnahmen gute Resultate.

Der beschriebene *Bacillus* bildet kein Indol. Die Reaktion auf Indol wurde mit 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 8-, 12-, 14-tägigen Bouillon- und Peptonwasserkulturen des untersuchten Stäbchens angestellt.

SH_2 wird von dem Stäbchen gebildet.

Ich bemerke noch, daß alte Bouillonkulturen Käsegeruch besitzen.

Die Experimente an Tieren (2 Katzen, 3 weiße Mäuse, 1 Kaninchen, 1 Meerschweinchen und 2 Tauben) bewiesen, daß der untersuchte *Bacillus* in ihnen keine Krankheit erzeugt. Den Mäusen waren eine halbe, dem Meerschweinchen 1, dem Kaninchen 2 zweitägige Agarstrichkulturen in die Bauchhöhle und den Katzen je 2 ebensolche Kulturen subkutan injiziert worden. Alle Tiere blieben gesund und am Leben. Ein Teil der Tiere wurde 3 Wochen nach der Infektion getötet; man fand keinerlei

krankhafte Veränderungen in ihnen, und es gelang weder aus ihrem Blut noch aus der Bauchhöhle und den inneren Organen den injizierten Bacillus zu isolieren.

Da es sich bei meinen literarischen Nachforschungen herausstellte [Matzuschita (8), „Bakteriologische Diagnostik“, Flügge (9), Migula (10), Centralblatt für Bakteriologie (11) u. s. w.], daß der untersuchte Bacillus noch nicht beschrieben worden war, so erlaube ich mir, ihm den Namen *Bacillus flavo-aurantiacus sporogenes* zu geben.

Da die ganze Partie des antisymphilitischen Serums von de Lisle, die in unsere Hände gelangte, verunreinigt war, konnte eine Untersuchung nach anderer Richtung hin nicht vorgenommen werden.

Es ist für die ganze ärztliche Welt eine betrübende Tatsache, daß sich Aerzte finden konnten (Jullien und de Lisle), die es sich wissentlich erlaubten, ein unbrauchbares Serum in die Öffentlichkeit zu bringen und dafür Reklame zu machen. Gut wäre es, wenn dieses Serum tatsächlich den Menschen ebensowenig schadete, wie es sich Tieren gegenüber bis jetzt als ungefährlich erwiesen hat.

Literatur.

- 1) Jullien, Bulletin médic. 1901, p. 604 und Sémaine médic. 1901. p. 220.
- 2) Niessen, Klin.-therapeutische Wochenschr. 1902. No. 14.
- 3) Ssowinsky, Z. W., Russki jurnal kojnich i weneritscheskich boleznei. Bd. IV. p. 33. (Russisch.)
- 4) Oldekopp, Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. XXXV. p. 120.
- 5) Jullien und Lisle, Russki Wratsch. 1905. No. 17. (Russisch.)
- 6) Omelianski, W., Centralbl. f. Bakt. II. Abt. Bd. XIV. p. 673 und Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. XXXIV. p. 1.
- 7) Grimbert, Archives de Parasitologie. T. VII.
- 8) Matzuschita, Bakt. Diagnostik.
- 9) Flügge, Die Mikroorganismen. 3. Aufl. Bd. II.
- 10) Migula, System der Bakterien. Bd. II. Jena 1900.
- 11) Centralbl. f. Bakt. Abt. I u. II für alle Jahrg.

Nachdruck verboten.

Zur Kritik der bisherigen Cytorrhhyctesarbeiten.

[Aus dem zoologischen Institut der Universität Berlin (Direktor:
Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. F. E. Schulze).]

Von Dr. J. Siegel, Berlin.

(Fortsetzung.)

Dieser ganz klare Satz wird beim Zitieren der Montischen Arbeit von Mühlens und Hartmann weggelassen, von Nobl (Wien. klin. Wochenschr. 1906), dessen Polemik gegen mich sich in ähnlichen Bahnen bewegt, folgendermaßen übersetzt: „... während die Verimpfung von Lungen, Hoden und Rückenmark auf die Kaninchenhornhaut von schwankendem, in der Deutung unsicherem Resultate waren.“ In 2 Fällen benutzte Roger zur Impfung das Blut erkrankter Menschen. Die Kaninchen erkrankten in derselben Weise wie nach Ueberimpfung von Variolalympe: rapide Gewichtsabnahme und Tod nach mehreren Tagen, aber ohne Exanthem, was ja auch, wie wir oben sahen, bei Verimpfung der Lymphe häufig fehlte. In einer anderen Versuchsreihe

benutzte Roger zur Verimpfung das Blut eines Kaninchens, das mit Variolalymphie pockenkrank mit Exanthemausbruch gemacht war. In diesem Falle war er so glücklich, bei vierfacher Weiterübertragung des Blutes von einem Kaninchen auf das andere bei jedem Tiere tödliche Erkrankung und Exanthem zu erzielen. Diese Versuche Rogers, dem es gelang, bei Kaninchen, wenn auch nur ausnahmsweise, Pockenexanthem zu erzielen, nicht allein bei Benutzung der Variolalymphie, sondern auch bei bestimmter Versuchsanordnung mit Blut, erscheint mir für die hier behandelte Frage der Kaninchenvaccine im höchsten Grade beachtenswert. Von Mühlens und Hartmann werden diese sehr wichtigen Untersuchungen Rogers gar nicht erwähnt, von Nobl nur flüchtig gestreift.

Nachdem wir somit den Beweis erbracht haben, daß nicht allein bei den akuten Exanthemen im allgemeinen, sondern auch speziell bei der Variola der Erreger im Blute kreist, gehen wir zur Vaccine über. Daß der Erreger dieser Krankheit, der nur als eine Varietät des Pockenparasiten aufzufassen ist, auch ähnliche Lebensbedingungen wie jener zeigen wird und demnach nicht allein auf der Haut, sondern auch im Blute anzutreffen sein wird, muß als Analogieschluß a priori sehr nahe liegen. Aber es konnte auch bewiesen werden. Reiter (22) konnte mit dem Blute vom Kinde, das 8 Tage zuvor geimpft war, echte Vaccineblasen bei einem ungeimpften Kinde erzeugen, wenn er, der im Verhältnis zur Lymphie starken Verdünnung des Erregers im Blute Rechnung tragend, auf einer durch ein Vesicans erzeugten größeren Wundfläche mit Charpie Blut längere Zeit in Berührung brachte. Ein ähnliches Resultat erzielte auch L. Pfeiffer (23). Für das Vorhandensein des Vaccineparasiten im Blute geimpfter Kälber sprechen die gelungenen Uebertragungsversuche der Krankheit mit Blut bzw. Organsaft von einem Tier auf ein anderes von Freyer und Vanselow (24). Sie weisen nach, daß das Virus 3—4 Wochen im Blute des geimpften Kalbes kreise. Weiter fortgesetzte Versuche von Freyer (25) haben ergeben, daß bei einem Kalbe noch 44 Tage nach der Impfung der Pockenerreger in den Organen vorhanden war, sofern mit dem von diesem Kalbe herstammenden Milz- und Drüsensaft auf einem anderen Kalbe durch Verimpfung wenigstens eine Pocke noch erzeugt worden ist, deren Pockennatur durch die nunmehr nachfolgende und negativ ausgefallene Kontrollimpfung vermittelt wirksamer Vaccine sichergestellt wurde. Die erste derartige Impfung hatte schon früher L. Pfeiffer (23) mit Milzsaft vom geimpften Kalbe am 4. Tage nach der Impfung mit Erfolg ausgeführt.

Wir sehen also bei den akuten Exanthemen im allgemeinen, dann speziell bei der Variola bei sämtlichen geimpften Tierarten, auch bei den Kaninchen ein Kreisen des Erregers im Blute. Bei der Identität des Variola- und Vaccinevirus, was durch die experimentelle Umwandlung der einen in die andere Varietät durch Uebertragung auf Kälber erwiesen ist, liegt die Schlußfolgerung auf der Hand, daß nun auch mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ein Kreisen des Vaccineerregers beim Kaninchen vorliegen müsse. Das konnte nun auch tatsächlich genau wie bei den anderen Pockenerkrankungen zwar nicht durch eine große Reihe lückenloser Impfresultate erwiesen werden, aber die Uebertragung des Erregers mit Blut bzw. Organsaft gelang in einigen Fällen. So impfte ich (26) und etwas später auch v. Wasielewski (27) mit positivem Erfolg. Daß das Pockenvirus im Kaninchen-

blut nach Einspritzung von Lymphe nicht etwa sofort vernichtet wird, hatten schon vorher Calmette und Guérin (28) dargetan, die durch Rasieren der Haut eines so behandelten Tieres Vaccinepusteln hervorriefen, und zwar noch 24 Stunden nach der Einspritzung. Nach dieser Zeit gelang ihnen diese Art der Erzeugung von Bläschen nicht mehr.

Ich komme hier auf einen Punkt, dessen Erörterung bei diesem Thema eine ausführlichere Besprechung erheischt. Man hat sich gewöhnt, bei vielen auf Bakterien basierenden Krankheiten ziemlich konstante Impfesultate zu sehen und kann sich daher nur schwer befreunden mit der Anerkennung von Tatsachen, die auf nur ausnahmsweise eintretenden Impfesultaten beruhen. Mir scheint, daß man diese bei den Bakterienkrankheiten gewonnenen Gesichtspunkte bei der Bearbeitung der akuten Exantheme modifizieren muß, wenn man überhaupt auf dem Wege des Experimentes Fortschritte erzielen will. So wünschenswert konstante Impferfolge zum Weiterkommen auf diesem Gebiete auch wären, die Erfahrung zeigt, daß die Verhältnisse hier ganz anders liegen als bei den bekannteren Bakteriosen. Gewissermaßen auf Schritt und Tritt begegnen wir dieser Erfahrung, z. B. auch bei den in letzter Zeit in großem Maßstabe einsetzenden Experimentalarbeiten über Affensyphilis. Sehen wir bei diesen letzteren Versuchen z. B., daß die Uebertragung der Lues durch Infektion der Haut mit Blut eines Kranken nur äußerst selten als Ausnahme gelingt, so darf man daraus nicht schließen, daß diese Versuche zu bezweifeln seien, und das geschieht auch glücklicherweise nicht. Wir sehen, daß auch solche Autoren, die oft vergebens solche Effekte zu erzielen suchten, sich mit der Tatsache abzufinden suchen, daß es eben vom Zufall abhängt, den man wegen mangelnder Kenntnis der Natur des Erregers nicht beherrschen kann. Noch besser wird die Tatsache, daß der biologische Versuch bei den akuten Exanthen in vielen Fällen nur ausnahmsweise gelingt, illustriert durch ein kurzes Eingehen auf die Geschichte der Ueberimpfung der Variola auf Rinder.

Schon 1807 hatte Gassner (8) bei 11 Kühen eine positive Impfung mit Variolagift erzielt. Ihm folgte 1836 Thiele (28) und später Ceely (30) und Badcock (30). Letzterer hatte nur in 3 Fällen von 14 Erfolg, woraus die Schwierigkeiten zu ersehen sind, mit der das Variolagift von Menschen auf Rinder übergeht. Negativ fielen dagegen die in gleicher Richtung unternommenen Impfversuche aus, die von Reiter (22), von der Lyoner Kommission (31) (Chauveau, Viennois und Meynet) und der Turiner Kommission (8) aus. Später gelangen wieder erfolgreiche Impfungen Fischer (32) und Haccius, allerdings nur ausnahmsweise. Viele negative Experimente folgen dann aus verschiedenen Impfanstalten, so aus Darmstadt, Dresden, Hannover, Hamburg und Berlin. Dagegen glückte wiederum eine positive Uebertragung Freyer in Stettin (26) 1892 und nach verschiedenen Mißerfolgen eine zweite 1895 (26). Letztere ist besonders deswegen bemerkenswert, weil sie, um zufällige Mitverimpfung von Vaccine absolut auszuschließen, außerhalb der Impfanstalt vorgenommen wurde. Es ist also mit Sicherheit anzunehmen, daß die Uebertragung gelingt, wenn alle Faktoren, die in Betracht kamen, sich aber leider unserer Kenntnis noch entziehen, vorhanden sind, und wir sehen, daß bei derartigen Fragen negative biologische Resultate, auch wenn sie eine Zeitlang in größter Zahl beobachtet werden, nicht im stande sind, positive Versuche umzustürzen. Wir müssen uns eben bei den akuten Exanthen mit wenigen posi-

tiven Versuchen auch zufrieden geben. Auf die Gründe, weshalb diese Krankheiten so wenig im voraus zu berechnende Resultate zeitigen, will ich hier nicht weiter eingehen. Ich will nur darauf hinweisen, daß wir es hier mit Protozoenkrankheiten zu tun haben und daher mit der Pleomorphie der Entwicklungszyklen, mit der bislang noch ganz unberechenbaren Virulenzstärke und schließlich mit Unbestimmbarkeit der Menge des Virus zu rechnen haben. Unter Berücksichtigung aller der hier angegebenen Punkte behaupte ich nun, daß es nicht nur im höchsten Grade wahrscheinlich, sondern direkt bewiesen ist, daß das Virus der Vaccine im Kaninchenkörper kreist. Ueber die Zeit des Kreisens, ob dieselbe länger dauert oder in kurzen Zwischenräumen unterbrochen, cyklisch auftritt, wissen wir nichts. Daher sehen wir nur zu bestimmten Zeitpunkten, die wir noch nicht kennen, positive Impfversuche, und zwar dann, wenn bestimmte Entwicklungsformen vorkommen; auf alle diese Punkte weiter einzugehen, dazu ist die Frage heute noch nicht genügend reif, und es dürfte wohl noch längere Zeit vergehen, bis man auf diesem hochinteressanten, aber noch völlig dunkeln Gebiete klar sehen wird.

Nach dieser, wie mir scheint, zur Beurteilung der ganzen Frage durchaus notwendigen Exkursion bleibt noch übrig, auf einzelne Punkte der Mühlens und Hartmannschen Arbeit einzugehen. Diese Einzelheiten sind aber mehr sekundärer Art, da sie mehr auf Ansichten als auf Beweisen beruhen und schließlich alle auf die irrtümliche Prämisse zurückzuführen sind, daß beim Kaninchen der Erreger nicht im Blute kreise. Mühlens und Hartmann schreiben, ich hätte meine angeblichen Parasiten bei fast allen Krankheiten, deren Erreger wir bisher noch nicht kannten, gefunden. Dieser Behauptung braucht nur entgegengehalten zu werden, daß die vier Krankheiten, bei denen ich die Gattung des Erregers fand, zu einer schon längst als einheitlich aufzufassenden Gruppe von Seuchen anerkannt sind, und daß demnach eine große Wahrscheinlichkeit vorlag, daß auch ähnliche Erreger die Ursache seien. Daß auch sonst ähnliche Verhältnisse vorliegen, ist bekannt, ich erinnere hier nur an die Gruppe der menschlichen Malariaerkrankungen mit ihren drei verschiedenen Erregern. Daß außer den wenigen von mir behandelten Exanthemen von Menschen und Tieren entgegen der Ansicht der Verff. noch sehr viele Krankheiten ohne aufgeklärte Aetiologie existieren, bedarf als selbstverständlich kaum der Andeutung. Mühlens und Hartmann berufen sich ferner auf Neisser und Roscher, daß die klinischen Erscheinungen an den von mir mit Syphilis geimpften Affen vollkommen von allem abweichen, was alle anderen Beobachter gesehen hätten. Das bezieht sich auf Sekundärscheinungen bei niederen Affen; solche Symptome sollten nur bei anthropomorphen Affen vorkommen. Ich habe schon in früheren Arbeiten (35) ausgeführt, daß Sekundärscheinungen außer mir von Klebs (36), Martineau (37), Neumann (38) und Zabolotny (39) bei niederen Affen erzeugt wurden. Weshalb werden diese Arbeiten immer ignoriert? Uebrigens ist noch in allerletzter Zeit eine weitere Bestätigung dieses interessanten Impfeffektes von Kraus (40) hinzugekommen, so daß nunmehr in Zukunft wohl nicht mehr an dem aus mißlungenen Versuchen abgeleiteten Grundsatz, daß nur anthropomorphe Affen sekundär erkranken, festgehalten werden darf. Einer größeren in Arbeit befindlichen Veröffentlichung vorgreifend, will ich hier übrigens noch bemerken, daß ich jetzt über eine Anzahl von Impfresultaten verfüge, die nicht nur bei fortgesetzter subkutaner Impfung, sondern auch

nach einmaliger kutaner Impfung ausgedehnte sehr deutliche Sekundärererscheinungen bei cynomorphen Affen zeigen. Auch sei kurz erwähnt, daß ich nunmehr auch Primäraffekte bei niederen Affen erzielen konnte mit inneren Organen eines subkutan geimpften Affen und ebenfalls bei einem niederen Affen und einem Schimpansen Primäraffekte erzeugte mit inneren Organen eines subkutan geimpften Kaninchens. Es scheint bei diesen Impfungen auf kleine Modifikationen der Methode anzukommen, die den Erfolg herbeiführen. Im übrigen verweise ich auf meine obigen allgemeinen Ausführungen, die die beim Experimentieren mit akuten Exanthemen zu berücksichtigenden Gesichtspunkte berühren und die Gründe auseinandersetzen, weshalb man hierbei negative Ausfälle der Impfung mehr als sonst mit äußerster Reserve behandeln muß.

Verff. bemängeln ferner, daß ich im Laufe der fortgesetzten Arbeiten meine Ansichten über die Natur der gefundenen Parasiten in Einzelheiten geändert hätte. Ich halte das für mein gutes Recht, denn jede neue Färbungsmethode kann selbstverständlich morphologische Modifikationen hervorbringen. Ich brauche wohl kaum darauf hinzuweisen, daß fast alle Parasiten, auch verhältnismäßig große, wie das Malaria-plasmodium oder selbst das *Ankylostoma*, viele Aenderungen ihrer Erkenntnis erleiden mußten. Weiterhin wird getadelt, daß meine Photographie zum Teil undeutlich seien, aber zugleich wird gesagt, daß die Autoren selbst von Photographien Abstand genommen hätten, weil auch Prof. Zettnow scharfe Bilder von so kleinen Körperchen herzustellen unmöglich gefunden hätte. Unter solchen Umständen wird man wohl mit dem, was erreicht werden kann, zufrieden sein müssen. In mancher Hinsicht gibt selbst ein nicht ganz scharfes Photograph noch wertvolle Anhaltspunkte, z. B. zum Vergleich der Größenverhältnisse und zur Darstellung des Zusammenhanges der einzelnen Teile. Wie wenig übrigens Zeichnungen von so kleinen Gebilden absolut ausreichende Darstellungsmittel sind, da sie von subjektiven Einflüssen nie frei sind, zeigt aufs deutlichste die Mühlens-Hartmannsche Arbeit. Weil Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen eine entfernte Aehnlichkeit mit einzelnen Formen der von mir beschriebenen Parasiten haben können, was bei der immerhin unvollkommenen Wiedergabe auf dem Wege der Zeichnung zum Ausdruck kommt, schließen nun die Autoren auf die tatsächliche Identität. Ich mache übrigens darauf aufmerksam, daß die charakteristischen Formen meiner Parasiten, die Sporulationsformen, die am beweisendsten für die Parasitennatur derselben sind, von den Autoren in ihren Zeichnungen gar nicht berücksichtigt werden, offenbar weil ähnliche Gebilde als Zufallsprodukte nicht gesehen wurden. Ich habe in meinen Arbeiten wiederholt (besonders 40) darauf hingewiesen, daß, je einfacher ein Gebilde ist, um so leichter eine Verwechselung vorkommen kann. Auch Kokken, Stäbchen, Spirillen und Spirochäten können, wie die Erfahrung lehrt, und wie ja die Ausführungen der Autoren betreffend die Bonhoffschen Vaccinespirochäten beweisen, nicht selten mit Zufallsbildungen verwechselt werden. Das kommt nicht nur bei einzeln liegenden Gebilden vor, sondern auch wenn sie in größeren Haufen gesehen werden. Ich erinnere nur an die sogenannten Bakteroiden bei Insekten (42 u. 43), die wegen ihrer großen Aehnlichkeit mit Bacillen tatsächlich als solche beschrieben wurden, obgleich sie unorganisierte Körper, wahrscheinlich Abscheidungsprodukte, der betreffenden Tiere sind. Daß neue Arten von Parasiten,

die sich nicht ohne weiteres an bekannte Gattungen angliedern lassen, zunächst als Zerfallsprodukte gedeutet werden, scheint fast eine historische Notwendigkeit zu sein. Es ist vielleicht nicht allgemein bekannt, daß das erste im Blute gefundene Protozoon, die *Lankesterella* des Frosches, als ein Produkt der Absterbeerscheinungen der roten Blutkörperchen gedeutet wurde (44). Dasselbe Schicksal hatte auch der erste bekannt gewordene Blutparasit des Menschen, die *Spirochaete Obermeieri*. Arndt (45) erklärte dieselben für Plasmafäden. So ließen sich noch mehrere Beispiele anführen.

Mühlens und Hartmann berufen sich auch auf den Eindruck, den private Demonstrationen meiner Parasiten bei ihnen hinterlassen hätten. Wie sehr solche Eindrücke auf den verschiedenen Seiten voneinander differieren können, mag folgendes zeigen. Als kurz vor der Drucklegung seiner Arbeit Herr Hartmann mir in Gegenwart der Herren Dr. Nissle und Dr. Walter Schulze ein Gebilde im gefärbten Blutpräparate demonstrierte, das er für identisch mit meinen Parasiten hielt, konnte ich ihm nur sagen, daß der Körper allerdings eine entfernte Ähnlichkeit mit meinen Parasiten aufweise, daß ich es aber niemals für einen Parasiten halten würde, wenn es auch im Blute eines geimpften Tieres sich fände. Bei derselben Gelegenheit konnte Herr Hartmann im frischen Blute weder vom gesunden Menschen noch vom Kaninchen irgend etwas zeigen, was wir mit Parasiten verwechselt hätten, so daß wir nach der Demonstration der Ansicht waren, Herr Hartmann habe sich von seinem Irrtum überzeugt.

Auch die Betrachtung der von den Autoren gezeichneten Gebilde sowohl aus geimpftem wie ungeimpftem Blute hat mich überzeugt, daß sie sich wahrscheinlich ausschließlich mit Hämokonien beschäftigt haben, während sie die Parasiten nicht sahen. Ich habe oft genug ausführlich darauf hingewiesen, daß man sich vor solchem Irrtum schützen muß, und auch zugleich die Schwierigkeiten betont, die das Auffinden der Parasiten bereitet. Das, was die Verff. als Geißelbildungen zeichnen, kann man in jedem beliebigen Blutpräparate jederzeit zeigen, ich kann nur nicht finden, daß Ähnlichkeit mit einer Geißel vorhanden ist. Auch würden sich solche Geißeln in gefärbten Präparaten mit sauren Farbstoffen, etwa Eosin, jederzeit in größter Anzahl nachweisen lassen, während ich nicht genug betonen konnte, daß die Färbung außergewöhnliche Schwierigkeiten bereitet und nur selten gelingt.

Die Autoren legen besonders großes Gewicht auf die Methode zum Nachweis von Kern- und Plasmasubstanz. Bei meinen Parasiten resp. den Gebilden, die sie für dieselben erklären, sei der helle Hof kein Plasma und die Kerne, wenn sie sich auch mit Kernfarbstoffen tingierten, seien deswegen noch keine Kerne. Wenn sie meine Parasiten wirklich gesehen hätten und zur Färbung eine Doppelfärbung, etwa Hämatoxylin und Eosin, oder wie ich in letzter Zeit mehrfach benutze, Borax-methylenblau und Differenzierung mit Alaunorange, benutzten, so würden sie sich von dem Vorhandensein dieser beiden Bestandteile haben überzeugen können, die allerdings den Hämokonien sicher nicht zukamen. Eine solche Doppelfärbung beweist zugleich, daß die von mir Kerne genannten, sich blau färbenden Gebilde keine Produkte der roten Blutkörper sind, welche bei dieser Methode den sauren Farbstoff aufnehmen.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Le trypanosome de la souris.

Cycle de développement des trypanosomes chez le fœtus.

[Laboratoire de microbiologie de la santé publique, Rome, dirigé par le prof. Gosio.]

Par le docteur **Antoine Pricolo**.

Avec une figure.

Historique. Dutton et Todd ont fait la découverte d'un flagellé du sang des souris trouvées dans les habitations de l'île Mac Carthy sur le fleuve Gambie. Ce flagellé ne serait pas un trypanosome, ajoutent Laveran et Mesnil.

Thioux a trouvé chez une souris du Sénégal le *Trypanosoma Duttoni*. Il fait connaître sa morphologie dans le sang des souris, ses caractères dans les cultures, les résultats de l'inoculation aux animaux.

Morphologiquement il ressemble au *Trypanosoma Lewisi* et d'une façon générale aux trypanosomes des petits rongeurs. Thioux a vu quelques formes de multiplication. Il cultive bien à 25° dans l'eau de condensation du milieu décrit en dernier lieu par Mc Neal. Les premières cultures à partir du sang de la souris ne se sont montrées que 10—15 jours après l'ensemencement; mais les suivantes ont poussé plus vite et Thioux a eu des 4^{es} cultures nettes dès le 4^e jour. On a, à la surface de l'eau de condensation, de véritables voiles, formés de rosaces et d'agglomérats de rosaces; à la 4^e culture sont apparues des colonies sur la gélose même rappelant celles du coli.

Dans les cultures on trouve surtout des formes *Herpetomonas* (centrosome en avant du noyau, membrane ondulante nulle ou rudimentaire) se multipliant par division longitudinale. Dans les rosaces les flagelles sont toujours dirigés vers le centre.

Thioux a obtenu des inoculations positives chez la souris blanche, la souris grise (*Mus musculus*) et la souris naine (*Mus minutus*) aussi bien en se servant du sang de souris infectées que de 3^e et 4^e cultures, âgées de 15 à 25 jours. Les rats blancs et noirs et les cobayes se sont montrés réfractaires.

Ces expériences permettent à Thioux de conclure que *Trypanosoma Duttoni* est une espèce distincte de *Lewisi*.

Jusqu'à présent, personne n'a signalé en Europe le trypanosome de la souris.

Occupé avec le prof. Baruchello dans une étude sur la pleuropneumonie infectieuse du cheval, je me servais dans mes expériences de souris grises (*Mus musculus*), capturées dans le jardin de ce laboratoire. J'en ai examiné le sang et j'y ai rencontré un trypanosome. J'ai répété l'observation et sur une centaine de souris observées j'ai trouvé le trypanosome au moins 40 fois.

Morphologie. Étudié à l'état frais, le trypanosome de la souris a la forme d'un fuseau et il est doué de mouvements très vifs. Au début plutôt que de le voir on le devine aux secousses qu'il imprime aux émasies. Entre lame et lame on le voit traverser le champ du microscope comme un éclair. Après quelques heures les mouvements rallen-

tissent et l'on peut suivre le parasite pas à pas. Les émasies sont déplacées continuellement et changent de forme lorsqu'elles se trouvent sur le chemin du flagellé: elles semblent se creuser ou se partager en deux pour lui livrer passage et elles reprennent leur forme primitive dès qu'il est passé.

Il avance flagelle en avant en changeant continuellement de direction et de forme. Tantôt allongé, tantôt raccourci ou pelotonné, ce trypanosome forme souvent deux ou trois tours de spire. Il présente un côté convexe pourvu d'une membrane ondulante, qui à son tour est bordée d'un flagelle et un côté concave. A l'état frais on ne distingue pas d'autres détails.

Cependant je veux rappeler ici que dans un préparé frais qui fourmillait de trypanosomes, ceux-ci après dix heures avaient disparu presque tous et l'on trouvait au contraire des corpuscules ronds ou ovales libres ou inclus dans les globules rouges. On pouvait suivre les phases de la regression: les mouvements du flagelle étaient encore très vifs, mais la partie postérieure se conformait en massue, en boule, formant un corpuscule rond ou oval, qui se détachait de la partie flagellée et qui me semble devoir se rapporter aux formes durables des trypanosomes.

Dans les préparés colorés des grains ronds ou ovales sont tout ce qui reste après complète regression des parasites. Ces grains que j'estime être les formes durables des trypanosomes, sont le plus souvent intraglobulaires. Toutes les phases de leur formation peuvent être vues; des trypanosomes encore bien colorés dont le centrosome en forme d'un grain semble avoir envahi un globule rouge; des centrosomes ronds intensément colorés et des corps protoplasmiques apercevables à peine, des noyaux ou grains sans trace de protoplasme.

J'ai coloré les trypanosomes d'après les méthodes de Giemsa et de Marino. La partie postérieure au centrosome et le flagelle restent souvent décolorés.

Voici les détails que l'on observe dans les préparations colorées; le protoplasme est très faiblement coloré en azur; on n'y distingue pas de granules chromatiques. Le noyau est bien coloré; il présente une forme vésiculaire, ovale ou à poire, ou bien allongée, semilunaire et quelquefois on y distingue des grains plus foncés.

Le centrosome présente une teinte plus foncée que le noyau; il revêt une forme allongée ou linéaire. Le centrosome est distant 5—6 μ de l'extrémité postérieure. Celle-ci est effilée. Le noyau se rapproche de l'extrémité antérieure et il est distant 8 à 10 μ du centrosome. Le flagelle est coloré en rouge; il prend sa naissance du centrosome, borde la membrane ondulante et finit par une partie libre. Il forme des courbes plus ou moins prononcées pendant tout son trajet; la partie libre est longue environ 12 μ . La longueur totale du parasite, flagelle compris, atteint environ 35 μ .

Le nombre des trypanosomes dans le sang des souris est très variable: parfois on ne trouve dans un préparé que quelques exemplaires, tandis que d'autres fois chaque champ du microscope fourmille de parasites. La vie des souris est compatible avec une infection légère; les souris semblent n'en pas être troublées. Cependant j'ai remarqué que les souris capturées qui renferment un grand nombre de trypanosomes dans leur sang ne survivent guère et meurent dans 24—48 heures,

sans que d'autres conditions surviennent pour produire la mort. A l'autopsie on observe une générale condition anémique et un épanchement séreux dans le péricarde.

Les trypanosomes disparaissent rapidement à la suite de l'inoculation intrapéritonéale du streptocoque de la gourme du cheval. Une souris dont le sang grouillait de trypanosomes, inoculée avec ce streptocoque dans le péritoine, mourut au bout de 24 heures. Son sang était une culture pure de streptocoques, et les trypanosomes étaient tellement dégénérés qu'ils n'étaient plus reconnaissables.

J'ai fait aussi la constatation des trypanosomes chez des puces capturées sur les souris infectées. D'après mes préparations, il me semble que les trypanosomes sont transportés passivement de la souris aux puces avec le sang dont ces insectes se gorgent. Je n'ai pu faire de constatations qui puissent se rapporter au cycle de développement des flagellés.

D'après Laveran et Mesnil *Trypanosoma Lewisi* semble ne pas traverser le placenta, car on ne l'a pas constaté chez le fœtus. D'après mes observations le trypanosome de la souris non seulement traverse le placenta, mais il se multiplie notablement chez le fœtus. J'ai rencontré dans un fœtus un très grand nombre de formes fort intéressantes du cycle de développement des trypanosomes.

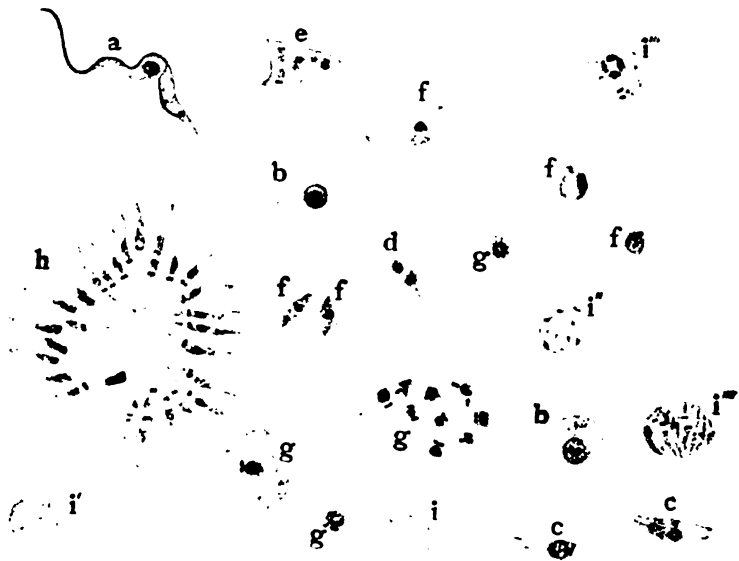
Dans les différentes formes de multiplication que j'ai observées le centrosome revêt toujours une forme linéaire ponctuée; on le voit quelquefois uni au noyau, dont il se distingue à sa couleur foncée qui tranche sur le reste et à sa structure ponctuée. Plus souvent le centrosome ne forme pas corps avec le noyau, mais il se trouve situé tout près, disposé le plus souvent tangentiellement, quelquefois obliquement ou perpendiculairement à la surface du noyau.

Les formes de multiplication représentent: des formes de la division longitudinale en deux, des formes à rosaces, où les flagelles sont dirigés au dehors et les centrosomes vers le centre; des formes que l'on peut rapporter à une division transversale, des formes où le protoplasme renflé renferme deux centrosomes et deux noyaux; des formes où dans une masse protoplasmique renflée et irrégulière on trouve deux, quatre, six centrosomes et autant de noyaux. Parfois les centrosomes sont en nombre double des noyaux et d'autres fois c'est le contraire qui a lieu.

Plusieurs fois le protoplasme a disparu et il ne reste que centrosome et noyau, qui forment un ensemble trop caractéristique pour être méconnus. On peut trouver aussi des noyaux isolés, qui, cependant ne laissent pas de doute sur leur nature; car ils se trouvent symétriquement disposés près d'autres formes, où les éléments essentiels du protozoaire sont manifestes. Toutes ces dernières formes rappellent les corpuscules de Leishman et j'estime qu'ils représentent une phase du développement progressif des grains que j'ai trouvés dans le sang et dont j'ai donné la description.

Je dois surtout appeler l'attention sur les formes représentées par la lettre i dans la figure. Il ne s'agit point d'une des formes de la division en deux à l'état libre, formes qui ont été décrites par les auteurs

précédents et qu'on trouve peintes plusieurs fois, il s'agit d'une nouvelle forme de la propagation des trypanosomes. Ces formes ont l'aspect de cellules, où se trouvent renfermés de nombreux jeunes éléments colorés en azur, ayant chacun la forme d'un petit fuseau. On n'y distingue pas de membrane, mais la figure est nettement délimitée. Chaque élément est indépendant de l'autre. On pourra voir dans la figure que ces formes se présentent à des degrés différents de développement. Il y en a où les jeunes éléments n'ont qu'un μ de longueur et sont colorés uniformément en azur sans chromatine évidente; il y en a où les éléments



a Trypanosome adulte.

b globules rouges avec noyaux.

c formes de la division longitudinale.

d forme de la division transversale au début.

e forme de segmentation.

f phases diverses du développement des trypanosomes.

g phases qui rappellent les corpuscules de Leishman.

h rosace.

i i', i'', i''', i'''' oocystes à des degrés différents d'évolution.

Dessiné d'après des préparations colorées suivant la méthode Marino. Koristka
imm. homog. $\frac{1}{15}$ oc. comp. 4.

sont déjà très longs et ils ont une forme nettement fusée sans qu'il soit encore possible d'y discerner de la chromatine; il y en a où le centrosome seulement est bien évident; enfin il y en a où le centrosome et le noyau sont manifestes et les jeunes parasites sont prêts à devenir libres.

Ces formes sont bien des oocystes en train d'évolution et elles représentent une phase importante du cycle de développement des flagellés. Cette phase semble devoir être précédée par la conjugaison des gamètes. Pour ce que je sais, c'est pour la première fois que l'on trouve décrites et gravées les oocystes en ce qui concerne les trypanosomes.

J'ai opéré des inoculations de sang parasité à de petits animaux et j'ai obtenu la transmission du trypanosome à la souris blanche. Je me servais d'une goutte de sang diluée dans du bouillon que j'inoculais dans le péritoine. J'ai constaté que les trypanosomes font leur apparition dans le sang des souris inoculées quelques semaines après l'inoculation.

Je n'ai pas encore assez d'éléments pour conclure à l'identité du trypanosome trouvé par moi avec celui décrit par Thiroux. En attendant, il s'en rapproche par sa morphologie générale et par sa transmission aux souris blanches.

Rome, le 20 Juin 1906.

N.B. Je remercie les Professeurs Gosio et Baruchello des conseils qu'ils ont bien voulu me donner. Ce travail a été fait pour éclairer la signification biologique des corpuscules trouvés par Baruchello et par moi dans la pneumonie infectieuse du cheval.

Littérature.

Doflein, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Jena (Fischer) 1901.

Laveran et Mesnil, Trypanosomes et trypanosomiasis. Paris (Masson) 1904.

Holmes, Evolution of the Trypanosoma Evansi. (Journ. of comp. pathol. and therap. 1904. Sept.)

Thiroux, Recherches morphologiques expérimentales sur Trypanosoma Duttoni. (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1905.)

Sauerbeck, Histologie der experimentellen Trypanosomiasis. (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.)

Nachdruck verboten.

Ueber meine japanische Kedani-Krankheit.

Von Dr. Keisuke Tanaka, Akita-Ken, Japan.

Mit 6 Kurven.

(Fortsetzung.)

A. Primärer Bubo

in der Achselhöhle bei der 3. Obduktion.

Vorfärbung mit Fuchsin und Nachfärbung mit Methylenblau. Die einer langen konvexen Seite des elliptischen Querschnittes entsprechende Kapsel und subkapsuläre Rindenschicht zeigen sich makroskopisch blaßrötlich gefärbt. Daran schließt sich eine blaßbläulich gefärbte Zone an, welche sich direkt in die im allgemeinen intensiv blau bis violett gefärbte Marksubstanz fortsetzt.

Bei schwacher Vergrößerung (Zeiss Okular 1, Objektiv A) betrachtet, bemerkt man, daß die dem Randsinus zugekehrte innere Partie der Kapsel im allgemeinen zellig infiltriert ist. Der darunter liegende, makroskopisch blaßrötlich gefärbte Teil, also gerade dem Randsinus entsprechend, zeigt eine blaßgelblich bis rötlich gefärbte, strukturelose Masse, worin intensiv blau gefärbte Körner bald dicht, bald zerstreut eingebettet liegen. Diese Schicht ist fast überall von gleicher Breite, aber sie treibt viele, fast konisch gestaltete Fortsätze gegen die Rindenschicht. Die Distanz zwischen diesen Fortsätzen ist ungefähr gleich und fast regelmäßig. Auf der anderen Seite ist die Kapsel wenig

infiltriert und der Randsinus ist nicht verbreitert, so daß die Rindenfollikel außer an einigen Stellen, sich fast direkt an die Kapsel anzulegen scheinen. Die Rindenschicht der erst beschriebenen affizierten Seite sieht heller und zellenärmer aus, als die weniger affizierte andere Seite. Es scheint auf einmal, als ob die Rindenfollikel durch die helle, zellenärmere Schicht substituiert und verdrängt seien. Auffallend sind ferner sehr viele scheinbar zu einem riesenzellenartigen Körperchen konfluierende Kernanhäufungen, am häufigsten an der Grenzzone der hellen Schicht gegen die intensiv gefärbten Rindenfollikel. In der Marksubstanz selbst sind die Follikularstränge breiter und tief gefärbt, während die Interfollikularsinus verschmälert sind. Um eine ungefähr im Zentrum des Schnittes liegende Arterie findet man eine dicht an der Adventitia zirkulär liegende blaßrötliche Zone, wie im Randsinus, an welcher überall auch eine helle Zone und eine riesenzellenartige Gebilde führende Schicht nach außen zu liegen kommen.

Mittelstarke Vergrößerung (Zeiss Okular 1, Objektiv C):

a) Blaßrot gefärbte Schicht des Randsinus besteht aus körnig- bis netzartigen, schmutzig blaßrötlich gefärbten, nekrotischen Massen und in den Maschen derselben abgelagerten, verschieden großen, tropfenartigen Chromatinkörnern, welche intensiv blau gefärbt sind, und vielen noch nicht nekrotischen Zellen darin.

b) Helle Zone ist arm an Follikelzellen. Hier sieht man auch viele freie Chromatintropfen und hier und da eine blaßrötlich gefärbte Masse. Ferner ist in dieser Zone eine Erweiterung der Gewebslücke auffallend.

c) Grenzzone stellt Uebergangsbilder zwischen beiden vorher beschriebenen Zonen dar. Hier sind jene riesenzellenartigen Gebilde eigentümlich. Sie bestehen aus vielen, intensiv gefärbten Kernen und Chromatintropfen.

d) Auf der relativ intakten Seite findet man hier und da die der b- und c-Zone entsprechenden Partien zerstreut liegen. Gefäße sind meist verengert, keine besondere Veränderung an der Gefäßwand.

Starke Vergrößerung (Zeiss Okular 6, Immersion $\frac{1}{12}$): Die in der Kapsel infiltrierten Zellen sind meist mononukleär und ihre Kerne sind wie die der fixen Bindegewebszellen äußerst blaß, teils geschrumpft, teils fragmentiert, und man sieht auch an Stelle der Kerne intensiv gefärbte Kernfragmente.

a) Blaßrötlich gefärbte Zone besteht hauptsächlich aus der körnig zerfallenen, blaßrötlich gefärbten, nekrotischen Masse der zelligen Elemente in der Masche des Reticulums. Spindelförmige Kerne des Reticulums und auch viele große ovoide, blaß gefärbte Kerne sind noch hier und da sichtbar. Sowohl in der Gewebslücke als auch in der nekrotischen Masse selbst befinden sich verschieden große Chromatintrümmer.

b) Die helle Zone: Hier sieht man, daß die Zellkerne deutlich oder noch leidlich gut gefärbt sind. Dabei sind die Zellen weit spärlicher, als im normalen Rindenfollikel vorhanden. Ferner werden sehr viele große, körnchenzellenartige Gebilde vorgefunden. Bald sind sie ganz körnig beschaffen, bald sieht man rundliche Lücken in ihnen. Die Körner in diesen Gebilden sind bläulich oder rötlich, oder teilweise intensiv bläulich, teilweise blaßrötlich gefärbt. Auch die Größe der Körner variiert zwischen solcher der Kokken und derjenigen von roten Blutkörperchen. Viele einzelne Körner sind durch teilweise rote, teilweise blaue Färbung halbmond- bis sichelförmig oder durch Ungefärbtbleiben des Zentralteiles hefeartig oder ringförmig. Andere wiederum zeigen sich als geschrumpfte

Körner. Sonst sind die Zellkerne im allgemeinen zur Karyorhexis geneigt und an den vergrößerten Zellen ist die karyorhektische Anordnung des Kernchromatins an der Kernmembran deutlicher, als an den noch nicht angeschwollenen kleinen Zellen. Von den polymorphkernigen Zellen sieht man fast keine.

c) Durch die schrittweise genaue Betrachtung der Grenzzone erkennt man, daß die öfters beschriebenen riesenzellenartigen Zellen durch Konfluenz der in der Masche des Rindenreticulums vorhandenen Bestandteile entstanden sind. Man sieht viele allmähliche Uebergänge zwischen dem Reticulum mit der Masche, welche in ihrer Selbständigkeit noch erhaltene Lymphocyten, Endothelzellen und rote Blutzellen zeigt, und dem riesenzellenartigen Gebilde, welches durch Verschmelzung der erwähnten Zellenarten, also Lymphocyten, Endothelzellen, roten Blutzellen hauptsächlich entstanden ist. Alle Degenerationsformen solcher Zellen, in erster Linie Karyorhexis, Schrumpfung, vakuoläre Degeneration der Kerne, Zusammensintern solcher Zerfallsmassen mit den ebenfalls zu Grunde gehenden roten Blutzellen, bieten alle möglichen sonderbaren Figuren dar.

Somit sieht man an dem primären Bubo bei der Kedani-Krankheit als wesentliche Veränderungen Kernfragmentation und Koagulationsnekrose, welche, von dem Randsinus beginnend, auf die Rindenschicht übergreifen.

B. Sekundärer Bubo

in der Ellenbogenbeuge; Bißstelle am Scrotum und primärer Bubo in der Leiste bei der 10. Obduktion.

Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Auf den ersten Blick nimmt man einen deutlichen Unterschied 1) in der Verteilung oder Lokalisation der affizierten Stelle und 2) dem Fehlen oder spärlichen Vorkommen von riesenzellenartigen Gebilden wahr. Man sieht hier unter schwacher Vergrößerung fast überall in der Rinden- wie auch in der Marksubstanz fast gleichmäßig verteilte, hellrot gefärbte Flecke. Eine deutlich nekrotische Stelle findet man fast nicht oder sehr wenig. Die hellroten Flecke zeigen meistens zwiebschalenartige, konzentrische Schichtung der großen Zellen mit dem entsprechend großen Kern und dem rot gefärbten Zelleib. Die geschichteten Zellen sind meist spindelförmig (Profil); die im Zentralteil liegenden und um die Flecke zerstreut den Lymphocyten beigemischte Zellen sind rundlich bis polyedrisch. Solche Zellen befinden sich auch längs der Trabekel und in den erweiterten Interfollikularsinus und zeigen bei schwacher Vergrößerung viele vakuoläre Einschlüsse. Auch bemerkt man hier und da sowohl freie wie intercellulare, verschieden große Chromatintropfen. Nicht immer, aber an vielen der oben beschriebenen roten Flecke bemerkt man ein zentrales Lumen mit erhaltenen oder körnig zerfallenen roten Blutzellen, offenbar als Quer- oder Schrägschnitte der Kapillaren oder feiner Gefäße. Die genannte konzentrische Schichtung ist als durch Aufquellung der Endothelien und Wandelemente dieser Gefäße entstanden zu betrachten. Die Kerne sowohl solcher Zellen als auch der Endothelien und der Lymphocyten um diese Flecke, längs der Trabekel und in den Interfollikularsinus zeigen meistens vakuoläre Degeneration und Schrumpfung. Karyorhexis sieht man nur an solchen hellen Stellen, wo Chromatintropfen hier und da frei liegen und viele knäuelartige Kernfiguren beobachtet werden. Solche Kernfragmentationen scheinen die Lymphocyten mehr und früher zu zeigen, als die Endothel- und fixen Bindegewebszellen. Dagegen ist die

Veränderung im Protoplasma der letztgenannten Zellenarten auffallend, d. h. aufgequollene Zellenleiber enthalten 1—2 bis viele rundliche, ovoide, ellipsoide Lücken, welche entweder scheinbar ganz leer oder mit unzweifelhaften roten Blutzellen, oder verschieden großen, teils violett gefärbten Körnchen gefüllt sind.

Demnach sieht man hier an dem sekundären Bubo vakuoläre Degeneration des Kernes und Protoplasmas (im letzteren mit Einschlüssen von Zerfallsmassen der Chromatinsubstanz und roten Blutzellen), hauptsächlich an den Endothelzellen, den Beginn der Karyorhexis mehr an den Lymphocyten, weniger an den Endothelien. Diese Veränderungen sind an die Kapillargefäße, die Trabekel und Interfollikularsinus geknüpft und an solchen Stellen scheinen sie zuerst einzutreten.

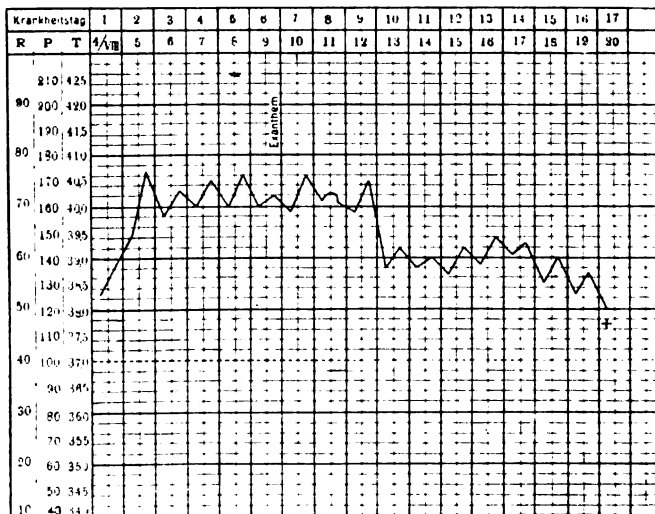
Diese Verschiedenheit in der Veränderung zwischen dem primären und sekundären Bubo hängt wahrscheinlich davon ab, 1) daß das Kedani-Gift beim primären Bubo auf dem Lymphwege zuerst auf die Randsinus und Follikel, beim sekundären Bubo auf dem Blutwege zuerst auf die Gefäßwand und Interfollikularsinus wirkt; 2) daß das Kedani-Gift im primären Bubo im mehr konzentrierten oder virulenten Zustande heftiger auf die Gewebelemente, besonders Follikelzellen, einwirkt, als im sekundären Bubo, wo das Gift schon mehr oder weniger verdünnt oder geschwächt zuerst die Gefäßendothelien und hauptsächlich solche in den Interfollikularsinus angreift.

Das Wesen der Giftwirkung aber scheint in beiden Fällen gleich zu sein. Man findet stets eine degenerative Veränderung der beschriebenen Art an dem Kern und Protoplasma der Zellen.

Für freundliche Unterstützung in Angelegenheiten der pathologischen Anatomie bin ich Herrn Prof. Dr. K. Yamagiwa zu großem Danke verpflichtet.

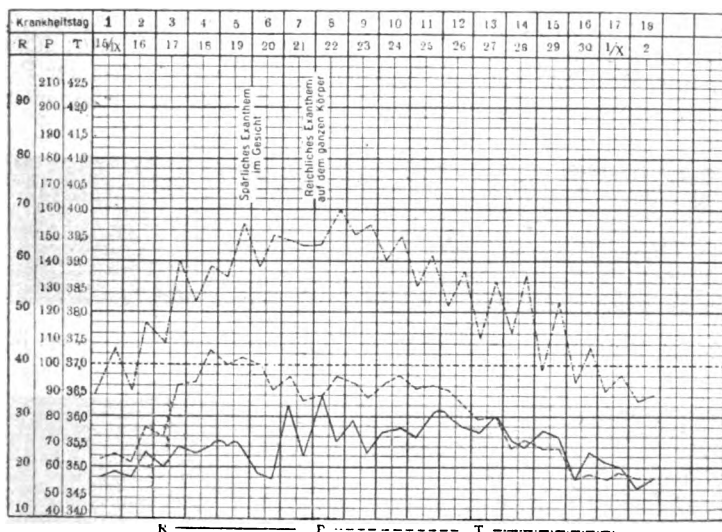
Symptomatologie.

Die Latenzzeit, d. h. die Zeit, wo man von der Kedani-Milbe befallen wird, bis zum Ausbruch der Krankheit, beträgt meiner Beobachtung nach



Temperaturkurve 1.

7—12 Tage, selten weniger oder noch mehr. Bei denjenigen, die täglich den Alluvialboden besuchen, vermag man die Latenzzeit nicht sicher festzustellen, da die falschen Angaben der Patienten leicht irre leiten.

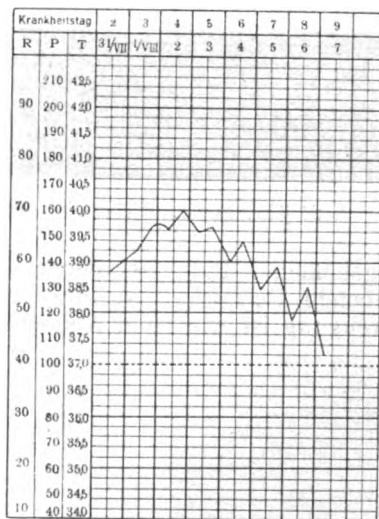


Temperaturkurve 2.

So habe ich sie nur bei solchen bestimmt, die nur ein- oder zweimal in den gefährlichen Distrikt eintraten und erkrankten.

Die Prodrome fehlen meist. In einzelnen Fällen erscheinen als solche Mattigkeit, Appetitmangel, Kopfschmerz, Eingenommenheit des Kopfes etc. Die Krankheit beginnt häufig mit wiederholtem Frösteln, an das sich Fieber schließt, aber niemals mit Schüttelfrost. Der Ausbruch tritt oft mitten bei der Arbeit ein. So kam es häufig vor, daß Personen, welche vormittags bei fast ungestörter Gesundheit arbeiteten, nachmittags ihre Arbeit aussetzen und das Bett aufsuchen mußten.

Das Fieber zeigt einen ziemlich charakteristischen Verlauf. In den meisten Fällen erreicht die Temperatur schon in einigen Tagen ihren

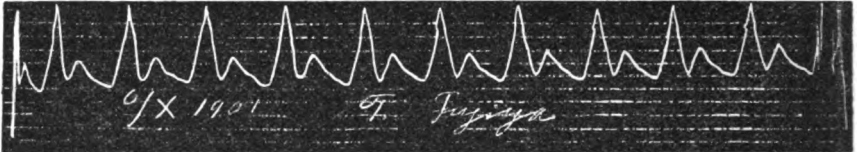


Temperaturkurve 3.

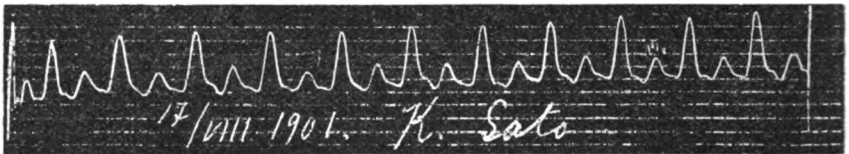
Höhepunkt und dauert als Febris continua 1—2 Wochen. Ihr folgt dann der Abfall in Form einer Lysis während 1—2 Wochen. In anderen Fällen steigt die Temperatur staffelförmig wie beim Abdominaltyphus, dann geht sie aber mit einer kürzeren (ca. 4 Tage) oder ohne Febris continua lytisch herunter. In leichten Fällen erreicht die Temperatur

nach einigen Tagen ihren Höhepunkt und fällt während etwa 3—5 Tagen allmählich ab (vergl. Temperaturkurve 1—3). In einzelnen Fällen hält sich die Temperatur anfangs einige Tage leicht febril, bevor sie ihren charakteristischen Gang durchgemacht hat.

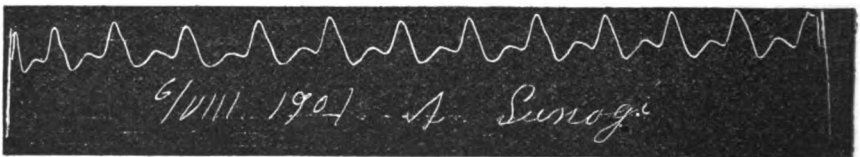
Der Puls ist im Verhältnis zur Fieberhöhe wenig frequent und hat durchschnittlich Ziffern von 90—110 Schlägen in der Minute; hohe Pulsfrequenz über 120 ist schon bedenklich. In der Regel ist der Puls voll und dikrot, wie es die nachstehenden Kurven zeigen. Kleiner und un-



23-jähr. Bauer. Unterdikroter Puls. Temp. 38.7°. Puls 84. Resp. 30.



17-jähr. Bauer. Vollkommen dikroter Puls. Temp. 39.7°. Puls 90. Resp. 30.



21-jähr. Bauer. Ueberdikroter Puls. Temp. 39°. Puls 100. Resp. 30.

regelmäßiger Puls ist immer ein gefahrdrohendes Zeichen. Vorübergehende Pulssteigerung durch psychische Erregung, körperliche Anstrengung ist wie beim Abdominaltyphus nicht wesentlich.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte.

[Aus dem hygienischen Institute der deutschen Universität Prag (Vorstand: Prof. F. Hueppe).]

Von Prof. Dr. **Oskar Bail** und Dr. **Edmund Weil**.

(Mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

(Fortsetzung.)

Zunächst nur einige Worte noch über die sonderbaren Ergebnisse der Wassermann-Citronschen Extraktionsmethode. Es klingt ganz plausibel, wenn Citron morphologischen Bau und chemische Zusammensetzung verschiedener Bakterien für die Beschaffenheit der erhaltenen Extrakte a priori verantwortlich macht; aber das scheint sich doch auf die lange bekannten Bakteriensubstanzen mehr zu beziehen, als auf die Aggressine, wo und wenn solche überhaupt in Lösung gehen. Denn wenn es bei Gewinnung dieser, wie Citron uns jetzt der Sache, wenn auch nicht der Form nach zugibt, so sehr auf das Leben der Bacillen ankommt, so kann man sich das kaum anders vorstellen, als daß das destillierte Wasser mindestens zeitweise als Reiz auf die Mikroorganismen wirkt, für den aber die physiologische Eigenart mehr als die chemische bestimmend sein dürfte. Sollte diese aber wirklich so abweichend sein, daß Mikroorganismen, die sich rein morphologisch so nahe stehen wie Schweineseuche und Hühnercholera-bacillen, so leicht oder so schwer auf den gleichen Reiz reagieren, daß man bei ersteren nach Citron so vollkommene, bei letzteren nach unseren Immunisierungsversuchen überhaupt keine künstlichen Aggressine erhalten kann? Bei dieser Gelegenheit sei eingeschaltet, daß eine von Citron früher gegen Weil gemachte ironische Bemerkung, daß Bakterien mit destilliertem Wasser keinen Kampf zu bestehen hätten, infolgedessen auch von Aggressinen eigentlich nicht gesprochen werden könnte, durch die lebenden Bakterien, die zur Abgabe von Aggressinen erst gereizt werden müssen, in etwas weniger heiterem Lichte als früher erscheint. Es ist auch sehr sonderbar, daß jene Mikroorganismen, denen die stärkste, nie versagende Aggressivität zukommt, die echten Parasiten des Milzbrandes und der Hühnercholera, die dementsprechend die schwierigen Probleme der Immunisierung so relativ leicht lösen ließen, keine Aggressine im Wasserextrakte liefern und auch bei anderen Extraktionsmethoden nicht, wie die zahlreichen älteren und neueren Versuche mit Milzbrandpräparaten zur Genüge beweisen. Daß trotzdem die Wassermann-Citronsche Extraktion die Bacillen tief angreift, beweist ein einziger Blick auf ein Präparat einer 2 Tage geschüttelten Milzbrandkultur. In Fleisch und Blut ist übriges Citron der enge Zusammenhang zwischen Leben der Bacillen, Infektionstüchtigkeit und Aggressivität noch nicht übergegangen; sonst könnte er nicht behaupten, daß künstliche Extraktion gelegentlich Aggressine erzeugt, die im Tierkörper nicht nachweisbar sind, z. B. bei Diphtherie. Herr Dr. Jobling, dessen Arbeit hierüber Citron ankündigt, mag zehn oder auch hundert Flüssigkeiten in vitro herstellen, die nach Wassermanns und Citrons Meinung aggressiv wirken, wahrscheinlich alle aber auch giftig sein werden, im Tierversuche gibt es kein nach-

weisbares Aggressin. Da dieser Mangel mit dem Wesen der natürlichen Diphtherieerkrankung und des Tierversuches aufs allerbeste übereinstimmt, so hat Dr. Salus in seiner im Druck befindlichen Arbeit vollkommen recht, wenn er sagt, daß der Nachweis künstlicher Aggressine beim Diphtheriebacillus nur ein Beweis für die Nichtidentität künstlicher und natürlicher Aggressine sein könne. Daß dann der Name Aggressin für solche Extrakte nur Verwirrung stiften kann, ist klar.

Man darf aber — und damit kommen wir auf das Wesen der Wirkung der Wassermann-Citronschen Extrakte und unserer Aggressine zu sprechen — nicht vergessen, daß die gewöhnlichen gelösten Leibes-substanzen von Bakterien, also die ursprünglichen künstlichen Aggressine, die Infektionsbeförderung nicht nur zeigen, sondern, wie wir uns selbst bei Cholera und Typhus namentlich überzeugt haben, oft wirksamer sind als die natürlichen. Wenn aber Citron diese Wirkungen vergleichend studiert hätte, so würde er zu einem anderen Resultate gekommen sein als dem, daß die „künstlichen Aggressine mit den natürlichen in ihrer praktischen Wirkung auf den tierischen Organismus ... übereinstimmen“. Freilich hätten dann Wassermann und Citron, wenn sie an der Behauptung festhalten, „daß die infektionsbefördernde Wirkung der Aggressine auf ihrer die natürlichen Schutzkräfte bindenden Fähigkeit beruht“, wobei mehrfach die Komplemente oder die Leukocyten, aber nur insofern sie die Hauptquelle der Komplemente sind, als solche Schutzkräfte schlechtweg bezeichnet werden, an geeignetem Materiale ihre Behauptung prüfen müsse. Wir haben wiederholt auf die Vibrionen als das geradezu klassische Objekt hingewiesen und unter Anführung von Versuchsergebnissen in vivo und in vitro den Nachweis geführt, daß die natürlichen Aggressine die Bakteriolyse nicht hemmen. Wir haben solche Versuche wiederholt, dabei besonders auf die Komplemente geachtet und können nur neuerlich versichern, daß bei den natürlichen Aggressinen von einem Unwirksamwerden der Komplemente so wenig die Rede ist, daß diese nicht nur im Körper infizierter Tiere, sondern gelegentlich im Aggressin selbst noch nachweisbar sind. Zu diesem Zwecke haben wir uns seit Ostern dieses Jahres auch der Methode der Hämolysebehinderung bedient, obwohl wir zur Zeit noch durchaus nicht überzeugt sind, daß diese Methode auf dem Vorhandensein von Ambozeptoren und Bakterien-substanz beruht, wie dies Wassermann und seine Mitarbeiter behaupten und für alle möglichen Infektionen auszunützen versuchen. Unser Urteil stimmt bisher mit der Moreschischen Auffassung vollständig überein, daß überall dort, wo die Möglichkeit einer Präzipitation vorliegt, ob diese nun sichtbar wird oder nicht, Komplementbehinderung eintritt.

Wir verweisen, um nicht allzu ausführlich zu werden, auf bereits mitgeteilte Versuche über die Wirkung natürlicher und künstlicher Aggressine, die klar ergaben, daß Bakterienextrakte von Cholera (von Typhus gilt das gleiche) die Bakteriolyse eines Immunserums in der Meerschweinchenbauchhöhle völlig verhindern, was natürliche für Cholera nicht tun, während bei Typhus eigenartige Verhältnisse vorliegen.

Für die neuen Versuche argumentierten wir folgendermaßen: Wenn wirklich die Infektion und ihre Ermöglichung durch Aggressivität auf eine Bindung bakterizider Kräfte zurückzuführen ist, so dürfen die Körperflüssigkeiten infizierter Tiere, die nebenbei das Aggressin lieferten, keine bakteriziden und hämolytischen Wirkungen ausüben. Das letztere wäre nicht unbedingt notwendig, wenn hämolytische und bakteriolytische

Komplemente verschieden wären. Aber diese von Ehrlichs Schule seiner Zeit eifrig verteidigte Pluralität der Komplemente ist in den neuen Versuchen über Hämolysehemmung zwar stillschweigend, aber tatsächlich aufgegeben worden, was besonders bei der Wassermannschen Erklärung dieses Phänomens, der sich Citron in seinen gegen uns angeführten Versuchen anschließt, auffällt. Doch hat uns das jetzt um so weniger zu kümmern, als wir schon lange mit Bordet ein einheitliches Komplement, besser gesagt eine einzige fermentative Tätigkeit der Körpersäfte annahmen und diese für die Erklärung der Phänomene der Infektion und Immunität nicht gerade hoch einschätzen.

Wie schon mehrfach festgestellt wurde, enthält das, meist nach dem Tode durch Anschneiden des Herzens gewonnene Blut sowohl hämolytisches als in der Regel auch bakterizides Komplement, was sowohl für Cholera als Typhus als, wie wir aus früheren Versuchen wissen, für Milzbrand gilt.

Zur Verwendung kommen 3 Kaninchen, deren erstes, No. 77, intraperitoneal mit 1 Agar- + 1 Bouillonkultur Typhus infiziert wird und nach ca. 20 Stunden stirbt. Mit dem Spülwasser der Pleuren, nach Aufsaugen des Exsudates wird No. 78 infiziert, von diesen entsprechend No. 79. Tod nach 10—17 bzw. 6 Stunden. Blut kann aus den angeschnittenen Herzen von No. 77 und 79 gewonnen werden, wobei das in die (infizierten!) Pleuren ausfließende Blut aufgesaugt wird. Es ist so bakterienreich, daß Ausstriche auf Agar zusammenhängende Beläge ergeben.

Tabelle I.

Als Ambozeptor dient Serum eines mit Pferdeblut vorbehandelten Kalbes. 5-proz. Pferdeblut. Die Probe steht 2 Stunden bei 37°, dann bis zum Absetzen auf Eis.

No.	Ambozeptor	Komplement	5-proz. Pferdeblut	Hämolyse	Bemerkungen
1	0,005 ccm	0,075 ccm Serum 77	1 ccm	} vollständig	Nur in der Probe 1 eine geringe zeitliche Verzögerung ¹⁾
2	0,005 "	0,15 " " 77	1 "		
3	0,005 "	0,075 " " 79	1 "		
4	0,005 "	0,15 " " 79	1 "		
5	0,005 "	0,075 " Normalkaninchenserum	1 "		
6	0,005 "	0,15 " do.	1 "		

Zum Versuche dienen 3 Meerschweinchen, deren erstes mit einer Agarkultur Typhus intraperitoneal infiziert wurde, während die andere je 1 ccm Exsudat von No. 1 bzw. No. 2 erhalten. Die beiden ersten Tiere boten das Bild schwerster, das dritte, viel größere, das einer leichteren Infektion dar. Blut wurde aus den Herzen der frisch gestorbenen Tiere nach dem Ausfließen desselben in die Pleuren gewonnen.

Tabelle II.

Als Ambozeptor wird Serum eines mit Rinderblut vorbehandelten Kaninchens verwendet. 5-proz. Rinderblut.

No.	Ambozeptor	Komplement				Hämolyse	Bemerkungen
		Serum I	Serum II	Serum III	Normalserum		
1	0,005 ccm	a 0,05 ccm	d 0,05 ccm	g 0,05 ccm	k 0,05 ccm	} Ueberall vollständig	In a u. k geringe Verspätung
2	0,005 "	b 0,1 "	e 0,1 "	h 0,1 "	l 0,1 "		
3	0,005 "	c 0,2 "	f 0,2 "	i 0,2 "	m 0,2 "		

1) D. h. die Lösung war zwar noch 2 Stunden vollständig, die Kontrolle war aber innerhalb dieser Zeit früher gelöst.

Es ist somit ganz übereinstimmend das Blut tödlich infizierter Tiere, das selbst reichlich Bakterien enthält, im Vollbesitze seiner Komplemente, soweit sich diese durch Hämolyse anzeigen. Wenn Bakterienaggressive bei der Infektion wirksam waren, so können diese nicht durch Komplementbindung gewirkt haben. Zur richtigen Beurteilung dieses Befundes darf man dabei nicht übersehen, daß nach Citron's Ansicht die Komplementbindung Voraussetzung der erfolgreichen Infektion sein soll, daß also die Körpersäfte komplementfrei sein müßten, ehe die Infektion allgemein wird und Bakterien selbst ins Blut gehen können; statt dessen verhält sich das septikämische Blut der gestorbenen Tiere ziemlich wie normales! Indem Citron aus seinen Versuchen der Komplementbindung gerade bei Hämolyse Schlüsse zieht, beraubt er sich selbst des naheliegenden Einwandes, daß es ja gar nicht auf Hämolyse, sondern auf Bakteriolyse ankommt. Doch auch hier würde ihn der Versuch im Stiche lassen.

Tabelle III.

Die gleiche Sera wie im Versuche der Tabelle I. Typhusimmunserum „Edgar“. Anordnung so, daß in alle Proben die gleiche Einsaat von ca. 50 000 Typhusbacillen gebracht und nach $3\frac{1}{2}$ Stunden Aufenthalt bei 37° jede Probe ganz zur Anlage einer Agarplatte verwendet wurde.

	Serum 77	Serum 79	Normalserum
1) 0,25 ccm Serum + 0,1 ccm NaCl-Lösung	ca. 30 000	ca. 10 000	über 30 000
2) 0,25 „ „ + 0,0005 „ Serum „Edgar“	do.	952	ca. 15 000
3) 0,25 „ „ + 0,001 „ „ „	21 000	4640	do.
4) 0,25 „ „ + 0,01 „ „ „	9 800	15	7 500
5) 0,25 „ „ + 0,1 „ „ „	über 40 000	60	18 000

Ein Unterschied gegen das normale Serum ist nicht zu finden: Verstärkung der Wirkung durch Immunserum, Komplementablenkung alles in Uebereinstimmung, soweit das qualitative Moment in Frage kommt, Abweichungen in quantitativer Hinsicht, wie sie jedem bei der Untersuchung mehrerer Sera unterlaufen. Nachweisbares Komplement findet sich aber nicht nur im Serum, sondern auch in dem Exsudate, das eine Aggressinlösung darstellt, selbst. Schon in den Untersuchungen über die Beziehungen von Bakteriolyse zur Immunität konnte der eine von uns über Fälle berichten, wo das zentrifugierte Exsudat mit Typhus intrapleurale tödlich infizierter Kaninchen noch bakterizide Wirkungen in vitro entfaltete. Solche Fälle sind nicht regelmäßig und wir sind außer stande, den Grund dafür anzugeben; sie beweisen aber, daß der Mangel von Komplementwirkung mehr etwas Zufälliges als etwas Wesentliches ist. Fast immer aber läßt sich durch Zusatz von wirksamem Immunserum zu zentrifugiertem Exsudate bakterizide Wirkung erzielen. Zu den bereits früher angeführten Beispielen (10) seien noch einige zugefügt.

Tabelle IV.

Zentrifugierte Exsudate dreier, serienweise infizierter Choleraeerschweinchen 251—253. Anordnung wie in Tabelle III. Einsaat überall $\frac{1}{1000}$ Oese Choleraagarkultur = ∞ .

	Exsudat 251	Exsudat 252	Exsudat 253
1) 0,25 ccm Exsud. + 0,1 ccm NaCl-Lösung	∞	∞	272
2) 0,25 „ „ + 0,001 „ Choleraimmunser.	30 000	1128	0
3) 0,25 „ „ + 0,01 „ „	höchst 20 000	9700	105
4) 0,25 „ „ + 0,1 „ „	∞	∞	∞

Bei Choleraersuchen ist dieses Verhalten bei Meerschweinchen- und Kaninchenexsudaten (siehe Tabelle V) so regelmäßig, daß Befunde, wo sich auch durch Immunserumzusatz keine Keimabnahme erzielen läßt, mit Sicherheit auf einen zu großen ursprünglichen Keimgehalt zurückgeführt werden können. Denn selbst anscheinend klar zentrifugierte Exsudate enthalten, wenn nicht besondere Maßnahmen angewendet werden, noch sehr große Bakterienmengen und manche lassen sich besonders schwer zentrifugieren. Daß dann die hohe Einsaat, die notwendigerweise gemacht werden muß, leicht die mögliche bakterizide Kraft übersteigt, ist begreiflich. Das kommt auch in Betracht für Typhusversuche, bei welchen bekanntlich Meerschweinchenflüssigkeiten überhaupt wenig wirksam sind, aber auch solche von Kaninchen öfters versagen.

Tabelle V.

Zentrifugierte Exsudate der Kaninchen 107 und 108, welche serienweise, ausgehend von einem intrapleurale mit Cholerakultur infizierten Kaninchen, geimpft waren. Anordnung wie bisher. Einsaat in jede Probe ca. 60000.

	Exsukat 107	Exsukat 108
1) 0,75 ccm Exsukat + 0,1 ccm NaCl-Lösung	∞	∞
2) 0,75 " " + 0,001 " Choleraimmunserum	ca. 20 000	∞
3) 0,75 " " + 0,005 " "	312	2720
4) 0,75 " " + 0,01 " "	109	288

Da Citron nicht Hemmung der Bakteriolyse schlechtweg, sondern neuestens Bindung, also Unwirksamwerden der Komplemente als Wesen der Aggressinwirkung bezeichnen zu können glaubt, so weisen diese direkten Versuche nach, daß im natürlichen Aggressine selbst Komplement erhalten bleiben kann, und Citrons Ansicht wird schon dadurch aufs höchste unwahrscheinlich. Daß solche Exsudate die Serumbakteriolyse, besonders bei Immunserumzusatz, nicht hemmen, ist begreiflich. Wir haben auch solche Versuche bereits gegen Wassermann und Citron angeführt und vermehren also nur bekanntes Beweismaterial.

Tabelle VI.

Die in Tabelle V erwähnten Choleraexsudate der Kaninchen 107 und 108 werden zu Serum, Aleuronatexsudaten und einem Gemisch von Serum und Leukocyten zugesetzt (Serum und Zellen von demselben normalen Kaninchen). Einsaat ca. 60 000. Sonst Anordnung wie bisher.

Zusatz von	Zu je 0,75 ccm Serum	Zu 0,75 ccm Aleuronatexsukat	Zu 0,75 ccm Serum + Leukocyten
1) 0,1 ccm NaCl-Lösung + 0,05 ccm Exsukat 107	61	ca. 11 000	81
2) " " + 0,15 " " 107	132	∞	3200
3) 0,1 " " + 0,05 " " 108	14	gut 30 000	37
4) " " + 0,15 " " 108	53	∞	480
5) 0,15 " " "	0	12	0

Zu diesem Versuche ist zu bemerken, daß wir bereits über eine Anzahl Versuche verfügen, in denen der Einfluß aggressiver Exsudate auf Körperflüssigkeiten und Zellen normaler Tiere in vitro verglichen studiert wurde. Das Resultat der Tabelle VI, wo die Serumbakterizidie gar nicht, wohl aber die zellreicher Flüssigkeiten beeinflußt wurde, ist nicht vereinzelt und wäre bei der in vivo leicht zu sehenden Wirkung der Aggressine auf Leukocyten, deren nähere Details freilich fehlen, gar nicht unnatürlich. Aber einerseits hat uns jahrelange Erfahrung äußerst mißtrauisch gegen jede Verwertung von Reagenzglasversuchen für die

Verhältnisse im infizierten Tiere gemacht, andererseits hat sich herausgestellt, daß das bakterizide Verhalten zellreicher Flüssigkeiten an sich nichts weniger als konstant ist und zunächst erst einer neuerlichen revidierenden Untersuchung bedürfte. Wir enthalten uns daher zunächst noch jedes Schlusses, gedenken aber, diese Versuche gelegentlich, unter Anwendung strengster Kritik fortzusetzen.

Daß die Bakterizidie einfachen Normalserums nicht durch aggressive Exsudate beeinflusst wird, beweist dieser Versuch und auch die folgenden, wobei man stets im Auge behalten muß, daß die Bakterienmenge in den Proben mit Aggressin wegen dessen Keimgehaltes eine wesentlich höhere als die der Kontrollen ist.

Tabelle VII.

Zur Verwendung kommt Serum eines normalen Meerschweinchens, das in je 0,25 ccm 0,0001 ccm Choleraimmunserum enthält. Zugesezt werden die Exsudate von 5 serienweise geimpften Meerschweinchen, von denen das erste, No. 275, eine Agarkultur Cholera intraperitoneal erhalten hatte, während die übrigen mit je 1 ccm Exsudat des vorhergehenden Tieres intraperitoneal infiziert worden waren. Das letzte Tier, No. 279, das größer war als die übrigen, wies bei der Sektion noch den Befund einer schweren Infektion auf, hatte aber auffällig lange gelebt. (Bevorstehender Abbruch der Serie? vergl. dazu Arch. f. Hyg. Bd. LIII. p. 321 ff.) Ueberdies wurde ein nach Wassermann-Citron hergestellter Choleraextrakt verwendet (eine Schrägagarkultur auf 2 ccm H₂O). Anordnung wie bisher. Einsaat über 50000. 0,1 ccm der verwendeten Exsudate 275—279 enthielten 5200, über 30000, 20—30000, 12200, ca. 40000 Cholerakeime, während der Extrakt nahezu steril war.

1) 0,25 ccm Serum				4
2) 0,25 "	"	+ 0,1 ccm Exsudat	275	4 760
3) 0,25 "	"	+ 0,25 "	" 275	5 920
4) 0,25 "	"	+ 0,1 "	" 276	0
5) 0,25 "	"	+ 0,25 "	" 276	0
6) 0,25 "	"	+ 0,1 "	" 277	0
7) 0,25 "	"	+ 0,25 "	" 277	0
8) 0,25 "	"	+ 0,1 "	" 278	528
9) 0,25 "	"	+ 0,25 "	" 278	0
10) 0,25 "	"	+ 0,1 "	" 279	0
11) 0,25 "	"	+ 0,25 "	" 279	33
12) 0,25 "	"	+ 0,1 " Extrakt		10 800
13) 0,25 "	"	+ 0,25 "	"	∞

Tabelle VIII.

Die gleichen Versuchsflüssigkeiten wie im Versuch der Tabelle VII, aber ohne Zusatz von Choleraimmunserum.

1) 0,25 ccm Meerschweinchenserum				ca. 20000
2) 0,25 "	"	+ 0,05 ccm Exsudat	275	3264
3) 0,25 "	"	+ 0,05 "	" 276	5000
4) 0,25 "	"	+ 0,05 "	" 277	ca. 30 000
5) 0,25 "	"	+ 0,05 "	" 278	ca. 30 000
6) 0,25 "	"	+ 0,05 "	" 279	3800
7) 0,35 "	"	+ 0,05 " Extrakt		∞

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über die Aggressinwirkung des Bacillus pneumoniae Friedländer.

[Aus dem hygienischen Institute der k. k. Universität in Innsbruck.
(Vorstand: Prof. A. Lode).]

Von k. u. k. Regimentsarzt Dr. **Franz Ballner**.

I. Einleitung und Versuchsmethodik.

Aus einer Reihe von Versuchen, die Erben¹⁾ unter der Leitung Bails zur Erforschung der infektionsbefördernden und immunisierenden Wirkung steriler Exsudate von Tieren, die der Infektion mit Rhinosklerom- oder Pneumobacillen erlegen waren, angestellt hat, hat der Autor zweierlei Schlußfolgerungen gezogen. Er konnte feststellen, daß diese Exsudate eine ausgesprochen infektionsbefördernde Eigenschaft haben, indem sie untertödliche Dosen von Mikroorganismenmaterial letal zu machen vermögen und daß sich Pneumo- und Rhinosklerombacillensexsudate in Bezug auf ihre infektionsbefördernde Wirkung gegenseitig vertreten können. Ferner schließt Erben aus seinen Versuchsergebnissen, daß es ihm gelungen sei, durch Injektion von sterilen Exsudatflüssigkeiten behufs Immunisierung bei den vorbehandelten Tieren eine aktive Immunität gegen einfach resp. doppelt letale Dosen von Kapselbacillen zu erreichen. Nicht so sicher aber war die Immunisierung gegen die mehrfach letale Dosis und sie schützte außerdem nur gegen die Kulturbacillen, nicht aber gegen die direkt aus dem Tiere stammenden Exsudatbacillen.

Es sei gleich jetzt bemerkt, daß bald nach dem Erscheinen der Publikation Bails²⁾ „Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität“ im hiesigen hygienischen Institute auf Anregung von Herrn Prof. Lode Versuche zur Ermittlung der aggressiven und immunisatorischen Wirkung von Pneumobacillensexsudaten im Sinne der von Bail vertretenen Aggressintheorie unternommen wurden. Die Resultate, die sich bei der Bearbeitung dieses Gegenstandes nach den genannten zwei Gesichtspunkten hin ergaben, lassen sich in Kürze dahin zusammenfassen, daß die Exsudate von Tieren, die an Infektion mit diesem Mikroorganismus gestorben waren und die wir der Einfachheit des Ausdrucks halber gleichfalls als aggressinhaltige Exsudate bezeichnen wollen, tatsächlich bis zu einem gewissen Grade eine infektionsbefördernde Wirkung besitzen. In diesem Punkte stimmen unsere Versuchsergebnisse vollständig mit den von Erben mitgeteilten Resultaten überein und eine Differenz der Meinungen besteht nur in der Deutung dieser Versuche. In der Frage jedoch, ob eine Immunisierung von Tieren mit sterilen Exsudaten ohne Schwierigkeiten und ohne Tierverluste, wie Erben behauptet, erzielt werden kann, konnten wir zu weniger zufriedenstellenden Resultaten gelangen. Es war uns nicht möglich, in einwandfreier und befriedigender Weise die für diese Zwecke verwendeten Tiere gegen die Pneumoniebacillen zu immunisieren, und in

1) Erben, Ueber aktive Immunität gegen Rhinosklerom- und Pneumobacillen. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. p. 370.)

2) Bail, Arch. f. Hyg. Bd. LII. 1905. p. 272.

diesem Umstande ist der Grund dafür zu suchen, daß wir nach Abschluß der Versuche von einer Publikation derselben zuerst absahen, indem sich nämlich, wie später ausführlich geschildert werden soll, unsere Immunisierungsversuche eigentlich durch gar nichts von den bisher geübten Immunisierungen mit lebenden oder abgetöteten Kulturen unterschieden. Diese negativen Resultate stehen demnach in vollständigem Gegensatz zu den Behauptungen Erbens, weshalb wir uns jetzt veranlaßt sehen, zu dieser Frage gleichfalls das Wort zu ergreifen und unsere seit ca. 1 Jahre abgeschlossenen Untersuchungen der Veröffentlichung zu übergeben.

Die Aggressintheorie wurde hauptsächlich nach zwei Richtungen hin experimentell bearbeitet. Fürs erste kam es darauf an, zu zeigen, daß untödtliche Mengen von pathogenen Mikroben bei gleichzeitiger Anwendung von Aggressin tödlich wirken oder daß tödtliche Mengen von Bacillen, die sonst nur das Bild einer leichten Infektion erzeugen, durch die Anwendung von Aggressin die Erscheinungen der schweren Infektion hervorrufen. Fürs zweite soll es gelungen sein, durch Vorbehandlung von Tieren mit Aggressin Immunität zu erzielen, die von der bakteriziden Immunität wesentlich verschieden sei, indem sie nicht auf bakteriziden Eigenschaften der Körpersäfte beruhen soll. Das Charakteristische einer solchen aktiven Immunität bestände immer in dem überaus schnellen Erscheinen von Leukocyten in der Bauchhöhle nach der Infektion, die dann in eine Beziehung zur Giftzerstörung treten.

Bei der Pathogenität, die der *Bacillus pneumoniae* Friedländer sowohl dem Menschen wie auch den gebräuchlichen Versuchstieren gegenüber besitzt, war von vornherein zu erwarten, daß es auch hier zur Ausbildung von aggressiven Eigenschaften komme und daß die Aggressinwirkung analoge Verhältnisse zeigen werde, wie dies für andere pathogene Mikroorganismen nachgewiesen wurde. Weiße Mäuse und Meerschweinchen waren für den Stamm, mit welchem unsere Versuche ausgeführt wurden, so empfänglich, daß bei intraperitonealer Injektion auch der kleinsten Dosen von Mikroorganismenmaterial der Tod des Versuchstieres eintrat, daß es also eine untödtliche Dosis für diese Tiere überhaupt nicht gibt. Eine gewisse Resistenz dagegen zeigten Kaninchen auch bei intraperitonealer Injektion.

Die wesentlichsten Erscheinungen, die bei subkutaner, intraperitonealer und intrapleuraler Infektion mit dem gebrauchten Mikroorganismenstamm beobachtet werden konnten, bestanden in folgendem: Bei subkutaner Injektion mit lebendem Bacillenmaterial bildete sich bei Meerschweinchen gewöhnlich tags darauf eine umschriebene Schwellung an der Injektionsstelle aus und in 2—3 Tagen geht das Tier zu Grunde. Der Sektionsbefund läßt dann am Orte der Infektion einen ca. bohnen großen Absceß erkennen, der unter dem Mikroskop reichliche Leukocyten und Kapselbacillen enthält. Gewöhnlich lassen sich auch in den inneren Organen und im Blute mikroskopisch und kulturell die Pneumobacillen nachweisen. Bei intraperitonealer Infektion ist das Krankheits- und Sektionsbild bei Kaninchen, wenn sie die tödtliche Dosis erhalten hatten, und bei Meerschweinchen das gleiche. Die Tiere sterben nach einem oder mehreren Tagen und die Sektion ergibt in der Bauchhöhle ein sehr dickes, glasiges, fadenziehendes Exsudat, zumeist nur in sehr geringer Menge, das, unter dem Mikroskop betrachtet, vorwiegend Bacillen und Schleimmassen und nur sehr wenige zellige Elemente enthält. Das Exsudat, das bei diesem Infektionsmodus aus der Bauchhöhle von

Kaninchen wie auch von Meerschweinchen erhalten werden konnte, war aber quantitativ so gering, daß es für die Durchführung der Aggressinversuche nicht hinreichte; zumeist waren nur 1—2 ccm dieser dicken Flüssigkeit zu erhalten und es stieg die Menge auch dann nicht, wenn durch Herabsetzung des zur Infektion verwendeten Mikrobienmaterials der Tod des Versuchstieres erst nach mehreren Tagen erfolgte.

Größere Mengen eines brauchbaren Exsudates lieferten Meerschweinchen bei intrapleuraler Infektion; auch in diesem Falle mußten, um das Bild einer subakuten Infektion zu erzeugen, nur ganz geringe Mengen von Bakterien für die Injektion verwendet werden. Der Tod der Tiere erfolgte dann gewöhnlich nach 2—3 Tagen und es enthielten die beiden Pleurahöhlen reichliche Mengen, meist gegen 10 ccm, einer schleimig-fadenziehenden Flüssigkeit, während sich das Lungenparenchym stark hyperämisch und pneumonisch infiltriert zeigte. Auf den unteren Lappen der Lungen und am Herzbeutel finden sich schleimige, stellenweise fibrinöse Auflagerungen. Mikroskopisch besteht das Exsudat fast nur aus Friedländer-Bacillen, die zelligen Elemente sind in wechselnder Zahl vertreten und zwar um so reichlicher, je länger der Zeitraum zwischen Infektion und Tod des Tieres sich hinauszog.

Durch intrapleurale Injektion von Kaninchen mit unserem Stamme ließ sich eine Exsudatbildung nicht erzielen; selbst große Dosen von Bakterien vermochten die Tiere bei dieser Applikationsweise nicht zu töten. So erhielt ein Kaninchen bei der ersten Injektion $\frac{1}{2}$ Agarkultur intrapleural; einige Tage nach der Infektion nahm es zwar etwas an Gewicht ab, doch erholte es sich bald und zeigte keine weiteren Krankheitserscheinungen. Eine zweite Injektion von gleichfalls $\frac{1}{2}$ Agarkultur nach 10 Tagen verlief vollkommen reaktionslos, das Tier lebte weiter, ohne irgendwie krankhafte Symptome zu zeigen. Ein zweites Kaninchen erhielt am 18. März eine ganze Agarkultur 24-stündiger Friedländer-Bacillen in die rechte Pleurahöhle, und da es sich in den nächsten Tagen nicht auffallend krank zeigte, folgte am 20. März die weitere Injektion von $\frac{1}{2}$ und am 22. März die Injektion von $1\frac{1}{2}$ Agarkulturen. Alle diese ungeheuren Dosen von Bakterienmaterial hat das Tier reaktionslos vertragen, es überlebte die Infektion durch 2 Monate und wurde dann zufällig von einem Hunde erbissen. Die Sektion gab den Aufschluß über den so augenfälligen Unterschied in der Wirkung eines und desselben Mikroorganismus bei verschiedenem Modus der Infektion mit demselben. Die Brusthöhle der injizierten Seite zeigte sich vollständig ausgefüllt mit einem dicken Eiter, ebenso die Gegend im und um das Pericardium, der in der Menge von ca. 100 ccm vorhanden war und mikroskopisch nur aus Leukocyten von den verschiedensten Formen bestand. Pneumobacillen konnten weder mikroskopisch noch kulturell nachgewiesen werden. Der Eiter erwies sich als steril. Offenbar bietet die Brusthöhle des Kaninchens äußerst günstige Bedingungen für das Zufließen von Leukocyten, durch deren Intervention die Schutzwirkung des Organismus gegen die Invasion der Bacillen oder der von ihnen stammenden Substanzen zu stande kommt.

Da Meerschweinchen bei intraperitonealer Einverleibung auch der geringsten Mengen unseres Friedländer-Stammes nicht am Leben erhalten werden konnten, so konnten diese Tiere für die Durchführung der Erprobung der Exsudatwirkung nicht in Betracht kommen. Dazu eigneten sich besser Kaninchen, für welche sich die untertödliche Dosis für die intraperitoneale Injektion mit Sicherheit bestimmen ließ. Es

mußte also, da die exsudatliefernden Tiere eine zu hohe Empfänglichkeit, die Kaninchen wiederum nicht genügend und zuverlässig Exsudat lieferten, schon in der ganzen Anordnung insofern eine Abweichung von der von Bail und seinen Mitarbeitern geübten Versuchstechnik vorgenommen werden, als das zur Verwendung gelangende Exsudat an einer anderen Tiergattung erprobt werden mußte, als von der es gewonnen wurde. Nur Weil¹⁾ macht bei einzelnen seiner Versuche mit Hühnercholera eine Ausnahme, indem er den Bakterien das Aggressin in Form von Kaninchenexsudat mitgibt, welche Kombination bei dem natürlich resistenteren Meerschweinchen dieselbe Wirkung hatte, wie die Infektion mit Hühnercholera bei dem dafür äußerst empfänglichen Kaninchen. Auch Hoke²⁾ berichtet über Versuche, bei welchen das verwendete Meerschweinchen-Staphylokokkenexsudat im Kaninchenkörper aggressiv wirkte, doch konnte dieser Befund nicht regelmäßig erhoben werden, da in mehreren in ganz analoger Weise angestellten Versuchen keine Aggressinwirkung zu erkennen war.

Die Kaninchen zeigten sich bei intraperitonealer Infektion mit unserem Pneumobacillienstamm bis zu einem gewissen Grade resistent und die Bestimmung der minimalsten tödlichen Dosis schien, abgesehen von der schon wiederholt beobachteten Inkonsistenz der Virulenz der Friedländer-Bacillen, auch aus dem Grunde notwendig, weil für die Eruiierung der Aggressinwirkung das Bakterienmaterial nur in einer sicher der untödtlichen Dosis entsprechenden Menge einverleibt werden darf. Dosen, welche die Menge von $\frac{1}{20}$ Agarkultur nicht überschritten, wirkten in keinem Falle tödlich, so daß diese Menge als die sicher untödtliche angesprochen werden konnte.

Das Pleuraexsudat der Meerschweinchen wurde mit steriler Pipette dem Tierkörper entnommen und mußte, um als aggressinhaltige Flüssigkeit in weitere Verwendung genommen werden zu können, sowohl sorgfältig sterilisiert wie auch nach Möglichkeit von den darin enthaltenen geformten Elementen befreit werden. Dabei zeigte sich folgendes Verfahren als das brauchbarste: Die dicken, zähen, schleimigen Exsudate wurden zumeist durch Nachspülen der Pleurahöhlen der Tiere auf 10 ccm Flüssigkeit aufgefüllt und hierauf wie bei der Konservierung von antitoxinhaltigen Seris in eine $\frac{1}{2}$ -proz. Karbolsäurelösung verwandelt. Dabei kommt es meist zu einer mehr oder weniger beträchtlichen Trübung, die höchstwahrscheinlich durch Eiweißausfällung bedingt ist. Nach gutem Durchschütteln wurde die Lösung durch mehrere Stunden in ein Wasserbad von 45° C gestellt, welche Temperatur in keinem einzigen Falle überschritten wurde. Ein Herabgehen unter diese Temperatur ließ niemals, auch bei mehrmaligem stundenlangen Erhitzen, Sterilität erzielen. Nach dem Erwärmen wurde die Flüssigkeit zentrifugiert, wobei sich in den Röhren gewöhnlich ein klumpiger Bodensatz bildete, der mikroskopisch aus Zellen und Bakterien bestand. Hierauf wurde die darüberstehende klare, aber noch immer schleimige Flüssigkeit durch ein Papierfilter filtriert, auf welchem sich eine dünne Schicht Calciumkarbonat befand. Wegen der zähen und schleimigen Beschaffenheit der Flüssigkeit geht aber die Filtration nur sehr langsam von statten und in einzelnen Fällen mußte davon ganz abgesehen werden. Zur Prüfung auf Sterilität wurden mittels Pipette mehrere Tropfen des

1) Weil, Arch. f. Hyg. Bd. LII. 1905. p. 412.

2) Hoke, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. L. p. 541.

so behandelten Exsudates in Bouillon übertragen und nach weiterer Anlegung von Verdünnungen auf Keimfreiheit beobachtet. Durch das Zentrifugieren und Filtrieren durch den kohlensauren Kalk war es zwar möglich, einen Teil der Friedländer-Bacillen aus der Exsudatflüssigkeit abzuscheiden, ein Teil derselben jedoch blieb immer noch in der Flüssigkeit suspendiert und ließ sich auch durch stundenlanges und wiederholtes Zentrifugieren nicht daraus entfernen. Die geringe Differenz in den spezifischen Gewichten der Flüssigkeit und den darin suspendierten mit einer kapselartigen Schleimhülle versehenen Mikroorganismen sind die Ursache dafür, daß die Trennung der Bakterien von der Flüssigkeit nicht so glatt vor sich geht, wie dies bei anderen Mikroorganismen-species möglich ist.

II. Prüfung der infektionsbefördernden Wirkung von pneumobacillenhaltigen Exsudaten.

Der Nachweis der aggressiven Eigenschaften dieser Exsudate erfolgte durch Injektion derselben in die Bauchhöhle von Kaninchen und gleichzeitig damit wurde die untödtliche Dosis von *Bacillus pneumoniae* Friedländer gleichfalls intraperitoneal einverleibt. Da die intraperitoneale Injektion von $\frac{1}{20}$ Agarkultur in keinem Falle, wie dies anlässlich der Immunisierung von Kaninchen mit lebenden Kulturen beobachtet werden konnte, den Tod des Tieres zur Folge hatte, so wurde die 10-fache geringere Menge von $\frac{1}{200}$ Agarkultur für den Aggressinnachweis gewählt. Nur in einem Falle wurde Exsudat und Kultur intrapleural injiziert und es möge dieser Versuch gleich an erster Stelle Erwähnung finden. Es konnte in diesem Falle das Gelingen der tödtlichen Infektion auch bei intrapleuraler Injektion des Infektionserregers beobachtet werden.

Versuch I.

Als Aggressin diente das Exsudat eines Meerschweinchens, das nach intrapleuraler Injektion von 2 Oesen einer 24-stündigen Kultur von *Bacillus pneumoniae* Friedländer nach 16 Stunden gestorben war. In den Pleurahöhlen 5 ccm dickes, trübes Exsudat, das in der oben beschriebenen Weise behandelt wird. Als Kontrolltier diente das bereits früher erwähnte Kaninchen, das $\frac{1}{2}$ Agarkultur, in 5 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt, in die rechte Pleurahöhle erhalten hatte.

Exsudatmenge	Bacillen	Erfolg	Bemerkungen
5 ccm Meerschweinchenexsudat	$\frac{1}{2}$ Agarkultur von Bac. Friedländer	Tod nach 48 Stunden	In der rechten Pleurahöhle, in welche die Injektion erfolgte, reichliche Mengen eines dicken, rot gefärbten Exsudates; beide Pleurablätter zeigen sulzige, gelbliche Auflagerungen, desgleichen das äußere Pericard

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber die quantitativen Verhältnisse bei der Agglutination der Tuberkelbacillen.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium an der Abteilung von Dr. Krajewski im Krankenhause „Kindlein Jesu“ zu Warschau.]

Von Dr. med. **Leon Karwacki** und stud. med. **Witold Benni**.

Die klassischen Experimente von Eisenberg und Volk bildeten den ersten Versuch einer Anwendung exakter quantitativer Methoden bei der Agglutinationerscheinung. Diese Experimente trugen in hohem Maße zur Aufklärung der quantitativen Verhältnisse zwischen den Komponenten der Agglutination bei und warfen auch durch den Nachweis von zwei verschiedenen Gruppen einiges Licht auf die Struktur der Agglutinine und Agglutinogene.

Zusammen mit den quantitativen Untersuchungen über Hämolyse und über die Bindungsverhältnisse der Toxine und Antitoxine dienten diese Experimente anderen Forschern als Ausgangspunkt für die Erklärung dieser Erscheinungen, insbesondere für die Theorie der Katalyse.

Da bisher nur die Typhus-, Cholera- und Dysenterieagglutinine in den Bereich dieser Untersuchungen gezogen worden sind, so schien es uns angemessen, auch das Verhalten der Tuberkuloseagglutinine in dieser Hinsicht zu untersuchen.

Wir benutzten einen Tuberkelbacillenstamm, dessen Besitz wir der liebenswürdigen Zuvorkommenheit des Herrn Hawthorne verdanken. Zunächst wurde der Stamm zwecks Erhöhung seiner Agglutinationsfähigkeit ca. 1 Jahr auf Kartoffelnährboden gezüchtet, worauf er in große Probiergläser auf schiefem Glycerinagar, dessen Oberfläche ca. 40 cm betrug, ausgesät wurde. Nach 10 Tagen wurden die Kulturen in je 100 ccm Kochscher Lösung (0,85 Proz. NaCl und 0,5 Proz. Phenol) aufgeschwemmt, zwecks Herstellung einer „normalen“ Aufschwemmung, in welcher die Bacillen ziemlich gleichmäßig verteilt waren.

Zunächst untersuchten wir die in unserem Besitze befindlichen Tuberkulosesera von Maragliano und Parke-Davis, welche unsere normale Aufschwemmung in der Verdünnung 1:50 agglutinierten. Es ist klar, daß eine solch geringe Agglutinationsfähigkeit für unsere Zwecke durchaus unzureichend ist. Höhere Agglutinationsgrade fanden wir in einigen normalen Pferde- und Kälbersera, sowie in exsudativen Flüssigkeiten tuberkulöser Herkunft. Angesichts dessen schritten wir zur Immunisierung normaler Tiere mit einer Aufschwemmung der erwähnten Hawthorneschen Bacillen.

3 Kaninchen (im Gewicht von 2—3 kg) wurde die Aufschwemmung in ca. 10-tägigen Zwischenräumen in Dosen von 0,5—3 ccm subkutan eingespritzt, wonach ihr Körpergewicht fiel. Die Rückkehr desselben zur Norm diente als Indikation für die Wiederholung der Injektion. Nach einigen Injektionen reagierten die Tiere auf Wiederholungen in größerer Dosis nicht mehr.

Nach 2 Monaten betrug der Titer des Serums, welcher zu Beginn des Versuches gleich null war, 1000—1500 Agglutinationseinheiten. Es gelang uns trotz wiederholter, auch intravenöser Injektionen nicht, eine

höhere Ziffer zu erhalten. Beim dritten Kaninchen, dem das Blut erst 2 Monate nach der letzten Injektion entnommen wurde, fiel der Titer auf 200 Einheiten.

Der Ausdruck „Agglutinationseinheit“ ist so zu verstehen, daß ein Serum z. B. 1000 Einheiten enthält, wenn bei der Verdünnung 1:1000 die Agglutination deutlich hervortritt. Es wurde ausschließlich die makroskopische Methode angewandt, wobei das Serum in steigender Verdünnung mit dem gleichen Quantum des „Agglutinationsreaktivs“ (Bacillenaufschwemmung) gemischt wurde. Die mit Watte zugestopften Probiergläsern stellten wir auf 24 Stunden neben den Brutschrank. Nur eine vollständige Klärung der Flüssigkeit wurde als positives Resultat betrachtet und in dieser Hinsicht weicht unsere Methode von der von Eisenberg und Volk angewandten etwas ab. Die letzte Verdünnung, bei welcher eine vollständige Klärung hervortrat und ein Bodensatz sich bildete, wurde als Grenze der Serumwirkung betrachtet. In dem nächstfolgenden und manchmal in mehreren folgenden Probiergläsern waren deutliche Flocken und Bodensätze sichtbar, die Flüssigkeit blieb aber trübe. Um jede Willkür zu vermeiden, wurde ein solches Resultat als negativ betrachtet. Dieses Verfahren hat auch seine Schattenseiten, von welchen weiter unten die Rede sein wird.

Der ständige Gebrauch einer fertigen Aufschwemmung machte die Anwendung unverdünnten Serums unmöglich. Die Verdünnungen sind, wie folgt, zu verstehen:

Verdünnung	1:2 = 1 ccm Serum + 1 ccm Aufschwemmung
„	1:4 = 1 „ „ in der Verdünnung 1:2 + 1 ccm Aufschwemmung
„	1:8 = 1 „ „ „ „ 1:4 + 1 „ „
„	1:500 = 1 „ „ „ „ 1:250 + 1 „ „

Das Serum verdünnten wir ebenfalls mit der Kochschen Lösung.

In der ersten Serie unserer Versuche bemühten wir uns, festzustellen, wie viel Agglutinin die Bacillen in verschiedenen konzentrierten Sera zu binden im stande sind. Zu dem Ende wurden in 10 kleinen Probiergläsern die Verdünnungen 1:2 bis 1:1000 hergestellt, wobei jedes 1 ccm Serum + 1 ccm Aufschwemmung enthielt. Nach 24 Stunden wurde die klare Flüssigkeit mittels Pipette abgehoben und zum zweiten Male auf das Vorhandensein von Agglutinin geprüft, und zwar wurden von jedem Probiergläsern unter Berücksichtigung des schon vorhandenen Verdünnungsgrades, weitere Verdünnungen hergestellt, wobei in jeder der 10 Reihen die letzten derselben 1:1000 und 1:2000 waren.

Es zeigte sich, daß in den ersten Verdünnungen 1:2, 1:4 und 1:8 die Bacillen scheinbar kein Agglutinin gebunden hatten, denn die entsprechenden Serien waren bis zur Verdünnung 1:1000 agglutiniert. Die primären Verdünnungen 1:16 und 1:32 wiesen einen geringeren Gehalt an Agglutinin auf, da sie sekundär in der Verdünnung 1:500 positives Verhalten zeigten. Die primäre Verdünnung 1:64 lieferte sekundär ein positives Resultat, nur bei 1:128 und bei den weiteren Verdünnungen war das Resultat negativ, woraus zu entnehmen ist, daß das vorhandene Agglutinin fast vollständig absorbiert wurde.

Die Annahme, daß aus den Verdünnungen 1:2, 1:4 und 1:8 kein Agglutinin absorbiert wurde, entspricht jedoch nicht der Wirklichkeit, da der Titer des Serums, welcher von uns zu 1000 Einheiten angenommen wurde, in Wirklichkeit höher war, da bei der Verdünnung 1:2000 deutliche Flocken und ein geringer Niederschlag sich bildeten, obwohl die

Flüssigkeit trübe blieb. Er wurde aber nicht genau bestimmt, da es die Reihenfolge der Verdünnungen, von welchen eine jede das zweifache der vorhergehenden betrug, stören würde. Wenn wir nun den Titer des Serums zu 1500 Einheiten annehmen, so können die Bacillen aus der Verdünnung 1:2, welche dementsprechend 750 Einheiten enthält, sogar 250 Einheiten absorbieren, ohne daß wir im stande wären, es bei der von uns angewandten Technik festzustellen. So erklärt sich die sonderbar erscheinende Tatsache, daß die konzentrierten Verdünnungen nach stattgefundener Agglutination keine Verminderung des Agglutinin-gehaltes aufweisen.

Wenn wir den Titer des Serums mit 1500 bezeichnen, so erhalten wir folgende, die Bindung der Agglutinine durch Bacillen in verschiedenen Serumverdünnungen betreffende Resultate:

Serum- ver- dünnung	Quantität der enthaltenen Agglutinine	Quantität der durch Bacillen gebundenen Agglutinine	Absorptionskoeffizient
1:1000	1	1	$\frac{1}{1}$
1: 500	3	3	$\frac{1}{1}$
1: 250	6	6	$\frac{1}{1}$
1: 128	12	12	$\frac{1}{1}$
1: 64	24	14	$\frac{14}{24} = > \frac{1}{2}$
1: 32	48	24	$\frac{1}{2}$
1: 16	94	47	$\frac{1}{2}$
1: 8	188	< 94	< $\frac{1}{2}$
1: 4	375	< 188	< $\frac{1}{2}$
1: 2	750	< 375	< $\frac{1}{2}$

Aus dieser Tabelle können wir die folgenden Schlüsse ziehen. Die agglutinable Substanz der Tuberkelbacillen besitzt analog den Typhusbacillen und Choleravibrionen eine stark ausgeprägte Affinität zu den Agglutininen und ist im stande, bedeutend größere Quantitäten, als zur Hervorrufung der Agglutination nötig ist, zu binden. So wird in der Verdünnung 1:16 das 47fache gebunden. Was das Verhältnis des gebundenen Agglutinins zum Gesamtgehalt, von Eisenberg und Volk „Absorptionskoeffizient“ genannt, anbetrifft, so bemerken wir, daß er mit der Serumverdünnung steigt. Für die Verdünnung 1:1000 bis 1:128 ist der Koeffizient gleich 1, die Erhöhung der Serumkonzentration hat eine Verminderung derselben zur Folge.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Beiträge zur Kenntnis der Hämagglutinine.

[Aus der medizinischen Klinik der Universität Würzburg (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. v. Leube).]

Von Dr. H. Lüdke, Assistenten der medizinischen Klinik.

(Schluß.)

Im inaktivierten hämolytischen Immunserum konnten die von Rössle beobachteten Polygonalformen, die für die Wirkungsweise der inaktiven hämolytischen Sera charakteristisch sind, konstatiert werden. Wir überzeugten uns, daß diese Polygonalformen von den Agglutininen unabhängig waren; inaktive hämolytische Sera mit starker Lösungskraft und geringem Agglutinationsvermögen zeigten fast stets Polygonalformen, während inaktive Sera, die stark agglutinierten, aber schwach lösten, diese Formen häufiger vermissen ließen. Der Unterschied in der Wirkung dieser spezifische Polygonalformen erzeugenden Sera beruht lediglich, wie Rössle (11) hervorhob, auf dem mehr oder minder stark ausgesprochenen lytischen Charakter des betreffenden Serums. Es scheint denkbar, daß die gegenüber äußeren Einflüssen recht widerstandsfähigen Polygonalformen speziell bei jüngeren, resistenteren Blutkörperchen besonders zu beobachten sind. Immerhin erscheint aber noch der Einwand v. Baumgartens bemerkenswert, dem wir auf Grund unserer Versuche beistimmen müssen, daß diese Polygonalformen in höher als 53° C erhitzten Immunseris immer seltener zu konstatieren sind.

Die ersten Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen Agglutination und Lyse roter Blutkörperchen wurden von Creite (12) und Landois (13) mitgeteilt; nach diesen Autoren sollte der Hämolyse eine Verklebung benachbarter Blutkörperchen zu größeren oder kleineren Häufchen vorausgehen. Bordet schloß sich dann dieser Anschauung bei seinen Hämolysinuntersuchungen an. Bei mit Ochsen- oder Hammelblut vorbehandelten Kaninchen, die ein stark wirksames hämolytisches Immunserum erhielten, konnte bei Zufügung von aktivem Serum zu den betreffenden Blutkörperchen im Hängetropfen fast niemals eine Zusammenballung vor der Lysis beobachtet werden; die Erythrocyten blieben kürzere Zeit einzeln im Gesichtsfeld, bis unter den beschriebenen charakteristischen Volum- und Formänderungen rasch die Entfärbung eintrat. Nur in sehr seltenen Fällen konnten außer einer baldig eintretenden Hämolyse vorher an einzelnen Stellen des Gesichtsfeldes einzelne Häufchen konstatiert werden. Daß unter günstigen Bedingungen jedoch zuweilen Agglutination und Hämolyse nacheinander in Immunseris beobachtet werden können, bewiesen uns die Fälle, in denen nur geringe Blutkörperchenquantita zur Erzielung meist schwächer wirksamer Immunsera verwandt wurden. Wurden, wie uns 3 Fälle bestätigten, Kaninchen mit 3—5 ccm einer 5-proz. Aufschwemmung von Ochsen- oder Hammelerythrocyten immunisiert, deren Serum vor der Injektion weder hämolytische noch agglutinierende Qualitäten aufwies, so war am 3. oder 4. Tage nach der Einspritzung ein erst schwach wirksames hämolytisches Serum erhalten (0,5 ccm Serum lösten 1 ccm Ochsenblut nicht ganz vollständig in 2 Stunden bei 37° C), während die Agglutination im Verlaufe weniger Minuten deutlich in Erscheinung trat, ohne daß

nachträglich noch eine Lösung der zusammengeballten Häufchen beobachtet wurde. An den nächstfolgenden Tagen gewann jedoch bereits die lytische Eigenschaft die Oberhand; die Blutkörperchen wurden nach kurzer Beobachtungsfrist entfärbt, ohne zuvor agglutiniert zu werden. Erst eine $\frac{1}{2}$ -stündige Erwärmung des Serums auf 55° C brachte eine deutliche Agglutination hervor. Die Beobachtung, daß aktiv hämolytisch wirkende Immunsera keine der Lösung vorausgehende Agglutination aufweisen, war zuerst von Ehrlich und Morgenroth in ihren bekannten Hämolysinstudien aufgefunden worden: Aktives, auf Hammelblutkörperchen wirkendes Ziegenserum zeigte nur hämolytische Funktion, eine der Lösung vorausgehende Zusammenballung der Erythrocyten konnte niemals wahrgenommen werden. Auf Grund dieser Beobachtung leugneten Ehrlich und Morgenroth daher jeden Zusammenhang zwischen Hämolyse und Agglutination.

Wir haben bereits nach den vorhin zitierten Versuchen einen intimeren Zusammenhang zwischen beiden Phänomenen betont, der in der Art zu formulieren ist, daß ein stärker wirksames, aktives Immunserum die Agglutination gewöhnlich nicht in Erscheinung bringt, während schwächer wirksame Sera neben einer schwachen Lösungskraft noch starke Agglutination zeigen können. Die Stärke der Wirksamkeit der aktiven Immunsera richtet sich nach unseren Befunden nach der Intensität des hämolytischen Agens.

Hierfür führen wir weitere Belege an. Im Serum des mit einer bestimmten Blutart immunisierten Tieres sinkt der hämolytische Titre allmählich ab, nach unseren in dieser Zeitschrift publizierten Untersuchungen war nach etwa 5—6 Monaten die Lösungskraft der Sera erheblich gesunken, wenn nicht gänzlich verschwunden, sofern nicht in Intervallen neue Injektionen unternommen wurden. Zur Zeit der schwachen Lösungsfähigkeit trat die Agglutination in stärkerem Maße auf; bei wiederholten Injektionen dagegen sank gewöhnlich die Agglutinationskraft, während die lösende Kraft stieg. In anderen Fällen endlich waren Schwankungen wahrnehmbar, indem zu gewissen Zeiten das Serum ein stärker wirksames hämolytisches Vermögen, dann wieder ein schwächeres hämolytisches Vermögen oder stärkere Agglutinationsfähigkeit besaß. Die Einflüsse, durch die diese Schwankungen veranlaßt wurden, entzogen sich unserer Beobachtung. Während des Abklingens der hämolytischen Funktion des Serums stieg die Agglutinationsfähigkeit, soweit uns einige Beobachtungen bisher lehrten, wieder an.

Die Intensität der Wirkung eines aktiven hämolytischen Serums kann eine vorausgehende Agglutination hindern, in Erscheinung zu treten. v. Baumgarten und Dömény versuchten daher die allzu rasche Wirkung der funktionellen Komponente des Hämolysins dadurch abzuschwächen, daß sie das aktive, hämolytische Ziegenserum mit isotonischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1 : 1 oder 1 : 4 verdünnten; das verdünnte aktive Immunserum brachte nach ihren Befunden eine vollkommene Agglutination der Hammelerythrocyten zu stande, die der sich jetzt langsamer vollziehenden Lyse vorausging. Wenn wir frisch gewonnenes Menschen Serum zu Kaninchenblutkörperchen brachten, war stets ein Ueberwiegen der hämolytischen Eigenschaft des Serums zu beobachten; erst in Verdünnung 1 : 8 wurde eine starke Agglutination der Kaninchenblutkörperchen konstatiert.

Serum von mit Hammel- oder Ochsenblut immunisierten Kaninchen erwies sich oft gewöhnlich in Verdünnungen von 1 : 10 agglutinations-

fähig; ebenso war nach Inaktivierung des Serums und nach tagelangem Stehenlassen deutliche Agglutination der betreffenden Blutkörperchen wahrzunehmen.

Wir sehen also, daß in vielen Fällen sowohl bei normalem Serum wie bei Immunserum eine Agglutination der Hämolyse vorausgehen kann, daß ferner die durch stark ausgeprägte hämolytische Fähigkeit verdeckte Agglutination künstlich durch Inaktivierung des Serums, durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, durch tagelanges Stehenlassen nachgewiesen wurde. In der stark ausgeprägten hämolytischen Eigenschaft eines Serums spricht sich unseres Erachtens nur eine vollkommenere Ausbildung der funktionellen Gruppe des lösenden Agens aus, die sich in einer Verkürzung der Reaktionszeit und in einer stärkeren Affizierung der angegriffenen Zellart bemerkbar macht. Eine Verkürzung der Reaktionszeit bei der Agglutination war bei unseren Versuchen auch durch Erhitzen des Serums auf höhere Temperaturen zu konstatieren. Eine Schwächung der funktionellen Gruppe haben wir weiterhin in dem Phänomen der Agglomeration zu erkennen.

Wir kommen damit der Frage über die Identität des Hämagglutinins mit dem Immunkörper des hämolytischen Serums näher. Der Ansicht Ehrlichs und seiner Schüler, die eine Identität des Ambozeptors und Agglutinins negierten, steht die v. Baumgartensche Anschauung gegenüber, der in Gemeinschaft mit Dömény die Identität beider Reaktionskörper annahm.

Wir sahen bereits, daß eine Reihe von Tatsachen für die v. Baumgartensche Ansicht sprach: Hämolyse und Hämagglutinine finden sich nach unseren Untersuchungen in jedem von uns daraufhin geprüften Serum — Normal- wie Immunserum — vor; bei stark wirksamen lösenden Seris, deren Agglutinationskraft durch rasch einsetzende Lyse verdeckt wurde, konnte durch verschiedene Manipulationen — Inaktivieren, Verdünnen — die scheinbar fehlende Agglutinationsfähigkeit aufgedeckt werden. Sera, die, stark hämagglutinierend wirkten, jedoch die betreffenden Erythrocyten nicht in Lösung brachten, haben wir, wie von Baumgarten, bei unseren Untersuchungen nicht gefunden, wenngleich wir konstatieren konnten, daß in Fällen ausgesprochener Agglutinationsfähigkeit die Lysis nur angedeutet war und umgekehrt bei starker lösender Fähigkeit die Agglutination nur schwach ausgeprägt war oder durch die rasch eintretende Lyse verdeckt wurde.

Unsere Untersuchungen führten uns zu dem Schlusse, daß in den Fällen von starker Agglutinationsfähigkeit und schwacher hämolytischer Wirksamkeit temporäre Veränderungen der funktionellen Gruppe in Erscheinung treten, deren Ursachen wir zum Teil nicht erkennen konnten, zum Teil auf ein allmähliches Verschwinden der Reaktionskörper aus dem Serum zurückführten.

Unsere Arbeiten über die Beziehungen zwischen Immunkörper und Agglutinin mußten sich nun vornehmlich auf den Beweis der Identität der cytophilen Gruppe des hämolytischen Immunkörpers mit der haptophoren Gruppe des Agglutinins richten.

Bereits v. Baumgarten versuchte, durch Sättigung roter Blutkörperchen mit dem seiner funktionellen Gruppe beraubten Agglutinoid eine Hemmung der Hämolyse herbeizuführen. Wir haben in einer Reihe von Fällen diese Versuche nachgeprüft und zitieren aus unserer, immer gleichverlaufenen Versuchstabelle diese:

I. Das Serum von einem mit Ochsenblut injizierten Kaninchen, das in einer Menge von 0,05 ccm nach 1-stündiger Wirkungsdauer Ochsenerythrocyten noch vollständig zur Lösung brachte, wird 1 Stunde im Wasserbad bei 68—70° C erhitzt. Danach war die vorher nachweisbare Agglutinationsfähigkeit des Serums verschwunden. Abgestufte Quantitäten dieses erhitzten, agglutinoidhaltigen Serums wurden darauf mit je 1 ccm einer 5-proz. Ochsenblutkörperchenaufschwemmung zusammengebracht; nach 1-stündiger Einwirkungszeit wurde abzentrifugiert, die Blutkörperchen mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und nach Auffüllen mit der gleichen Menge von Kochsalzlösung frisches, auf Ochsenblut wirkendes Serum zugesetzt: Die Ochsenblutkörperchen wurden im Verlaufe weniger Minuten gelöst.

II. Das Serum eines mit Schweineblut injizierten Kaninchens, das in einer Menge von 0,1 ccm Schweineblut noch vollständig löste, wurde $\frac{1}{2}$ Stunde bei 70° C erhitzt; danach hatte das Serum seine Agglutinationsfähigkeit vollkommen eingebüßt. Nach 1-stündiger Einwirkungsdauer dieses agglutinoidhaltigen Serums auf 1 ccm 5-proz. Schweineblutes, Abzentrifugieren, Waschen, Auffüllen wurde aktives, Schweineblut lösendes Kaninchenserum zugesetzt: Innerhalb weniger Minuten trat Hämolyse ein. In den übrigen Versuchen erhielten wir stets die gleichen Resultate: Eine Verstopfung der Rezeptoren durch Agglutinoid hatte nicht stattgefunden; die Lösung trat nach Zusatz geringer Mengen frischen, lösenden Serums stets prompt ein.

Wir haben noch, von der Erwägung ausgehend, daß im Tierkörper selbst ein Ersatz der durch Erhitzen zerstörten funktionellen Gruppe leichter als *in vitro* zu bewerkstelligen sei, einige Versuche unternommen, nach intraperitonealer und intravenöser Einverleibung von seiner Agglutinationskraft durch Erhitzen beraubtem Serum diesen Verlust durch direkten Kontakt mit dem komplementhaltigen Normalserum von Kaninchen zu ersetzen. Wir führen nur einige dieser Versuche hier an:

I. Einem grauen, weiblichen, 1450 g schweren Kaninchen werden 4 ccm frisches, defibriniertes Ochsenblut intravenös injiziert. Vor der Injektion war weder Lösungsfähigkeit noch Agglutination durch das Kaninchenserum zu konstatieren. Nach etwa 8 Tagen wurden wieder 3 ccm einer 5-proz. Ochsenblutaufschwemmung intravenös injiziert, ebenso nach 14 Tagen 5 ccm einer 5-proz. Ochsenblutaufschwemmung. Danach lösten 0,03 ccm des Kaninchenserums 1 ccm einer 5-proz. Ochsenblutaufschwemmung nach 1-stündiger Einwirkungszeit auf; starke Agglutinationsfähigkeit war nach Verdünnung (1:5) und Inaktivierung des Serums nachzuweisen.

Nach dem Erhitzen auf 60—65° C hatte das Ochsenblut lösende Kaninchenserum seine Agglutinationsfähigkeit auch in den schwächsten Verdünnungen vollständig eingebüßt. Dies erhitzte Serum wurde zu 8 ccm einem kräftigen, männlichen, 1430 g schweren Kaninchen intravenös eingespritzt. Vor der Injektion agglutinierte das Kaninchenserum Ochsenblutkörperchen nicht; 10 Minuten nach der Injektion geprüft, war ebenfalls keine Agglutinationsfähigkeit nachzuweisen, ebensowenig 4, 10 und 48 Stunden nach der Injektion.

II. Einem rötlich-grauen, weiblichen Kaninchen von 1830 g Gewicht werden in Intervallen von je 8 Tagen je 3, 5 und 8 ccm einer 5-proz. Hammelblutaufschwemmung intravenös injiziert. Nach der letzten Einspritzung löste das Kaninchenserum in einer Menge von 0,08 ccm noch Hammelblutkörperchen prompt auf; in inaktiviertem Zustande und mit

physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, ergab es kräftige Agglutinationsfähigkeit. Nach 1-stündigem Erhitzen im Wasserbad auf 68—70° C hatte das Serum seine Agglutinationskraft so gut wie vollständig eingebüßt; in Verdünnung 1:1 war nur noch Agglomeration der Hammelblutkörperchen erkennbar. Dies erhitzte Serum wurde zu 5 ccm einem kräftigen, männlichen, 1720 g schweren Kaninchen intravenös injiziert. Auch in diesem Falle war eine Agglutinationsfähigkeit des Kaninchenserums nach der Injektion nicht nachzuweisen.

Ebenso verliefen drei weitere Versuche, in denen sowohl auf Ochsenblut wie auf Schweineblut wirkendes Kaninchenserum in inaktiviertem Zustande intraperitoneal injiziert wurde und in kürzeren und längeren Intervallen nach der Injektion die Agglutinationsfähigkeit der Peritonealflüssigkeit geprüft wurde; in keinem Falle war eine Ergänzung der verschwundenen Agglutinationsfähigkeit durch Ersatz der funktionellen Gruppe durch die komplementhaltige Flüssigkeit nachweisbar.

Wir haben diese Versuche auf die Bakterienagglutinine übertragen.

Immunsera, die durch Injektion von *B. dysenteriae* Shiga erhalten waren und in Verdünnungen von 1:200 bis 1:800 diesen *Bacillus* agglutinierten, wurden $\frac{1}{2}$ Stunde bei 70° C im Wasserbade erhitzt; nachdem durch Zerstörung der agglutinophoren Gruppe eine Umwandlung des Agglutinins in Agglutinoid eingetreten war, wurden 5—10 ccm dieses erhitzten Serums Kaninchen, die vor den Injektionen auch in den schwächsten Verdünnungen *B. dysenteriae* nicht agglutinierten, intravenös injiziert; die Prüfung des wenige Minuten, Stunden und Tage nach diesen Injektionen entnommenen Serums des passiv immunisierten Kaninchens ergab in allen beobachteten Fällen vollständig negative Resultate.

In einem weiteren Falle wurden einem Kaninchen 3 ccm eines auf 70° C erhitzten, auf den Dysenteriestamm Kruse spezifisch eingestellten Serums intravenös eingespritzt. Vor der Erhitzung agglutinierte das Serum diesen Stamm noch in Verdünnung 1:400, nach dem Erhitzen blieb auch bei einer Verdünnung von 1:1 die Häufchenbildung aus; das Kaninchenserum agglutinierte vor der Injektion den Stamm nicht. 20 Stunden nach erfolgter Injektion geprüft, agglutinierte das Kaninchenserum *B. dysenteriae* Kruse noch in einer Verdünnung von 1:100 vollständig; ebenso noch 8 Stunden nach der Injektion.

In zwei anderen Fällen wurden einem Kaninchen 4 ccm eines auf 70° C erhitzten Immunserums, das vor dem Erhitzen *B. dysenteriae* Flexner noch in einer Verdünnung von 1:1000 agglutinierte, intravenös injiziert. Das Kaninchenserum agglutinierte vor der Injektion in einer Verdünnung von 1:20 diesen Stamm nicht; nach der Erhitzung des injizierten Serums auf 70° C hatte dasselbe seine Agglutinationskraft vollständig eingebüßt. 20 Stunden nach der Injektion geprüft, agglutinierte das Kaninchenserum den Stamm noch in einer Verdünnung von 1:20 vollständig.

Schließlich wurde noch je ein Versuch mit Injektionen von 5—10 ccm eines auf 65—70° C erhitzten Serums, das auf *B. typhi*, *B. paratyphi* A und *B. paratyphi* B spezifisch eingestellt war, gemacht; in allen 3 Fällen trat durch das Blut des mit dem erhitzten Serum injizierten Kaninchens keine Spur von Agglutination auf, trotzdem vorher einige Tage hindurch intraperitoneale Peptoninjektionen, um den Komplementgehalt des Blutes zu erhöhen, gemacht worden waren.

Ebenso wie die analogen Versuche eines Ersatzes der durch Er-

hitzen zerstörten funktionellen Gruppe des Agglutinins im Blute eines frischen Tieres bei der Hämagglutination ohne jedes positive Ergebnis verlaufen waren, mußten wir bei der Bakterienagglutination in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die gleichen Resultate verzeichnen. Nur in 2 Fällen war eine geringgradige Agglutinationsfähigkeit des Serums des mit erhitztem Immunserum behandelten Kaninchens zu konstatieren, ohne daß damit der Beweis eines möglichen Ersatzes der funktionellen Gruppe des Agglutinins erbracht wäre; vielmehr war sehr wahrscheinlich durch die Seruminjektion an sich eine bloße Steigerung einer schon vorher gering vorhandenen Agglutinationsfähigkeit erzielt worden.

Eine Reihe weiterer Versuche beschäftigte sich mit dem Verluste der Agglutinationsfähigkeit verschiedener Normalsera auf differente Bakterienstämme. Wir fanden so, daß normale Kaninchensera durch Erhitzen auf 55–60° C gewöhnlich ihre Fähigkeit Dysenteriestämme, speziell den Flexnerschen Stamm, zu agglutinieren, vollkommen einbüßten. Immunsera von Kaninchen, die nach Injektionen mit verschiedenen Dysenteriestämmen erhalten waren, verloren ihre Agglutinationsfähigkeit erst nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erwärmen auf 65–70° C.

Vier auf Agglutination des *B. typhi* geprüfte Normalkaninchensera verloren diese Eigenschaft ebenfalls nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Erhitzen auf 60° C; ähnliche Verhältnisse zeigten sich bei 2 Ochsen sera.

Wir konstatierten im wesentlichen hiernach die gleichen Befunde, die neuerdings von Ph. Eisenberg beschrieben wurden.

Zwischen den Bakterienagglutininen normaler Sera und der Immunsera bestehen nicht nur Differenzen quantitativer Natur, sondern es ließen sich auch qualitative Unterschiede zwischen beiden Serumsorten nachweisen, die in einer erhöhten Empfindlichkeit der Normalagglutinine höheren Temperaturgraden gegenüber bestanden.

Wir waren bisher auf Grund dieser Experimente nicht im stande, einen Identitätsbeweis zwischen Agglutinin und Ambozeptor in einwandsfreier Weise zu erbringen. Unsere Versuche scheiterten einmal an der Unmöglichkeit, die Identität der cytophilen haptophoren Gruppe des Ambozeptors mit dem haptophoren Glied des Agglutinins zu beweisen, andererseits gelang es uns nicht, nach Zerstörung der funktionellen Gruppe des Agglutinins diese durch Kontakt des Agglutinoids mit frischem Serum im Organismus selbst zu komplementieren.

Von Seite der Ehrlich'schen Schule waren hingegen einige schwerwiegende Beweise für die Nichtidentität des Agglutinins mit dem Immunkörper erbracht worden.

So gewann Wassermann (14) durch Injektion alter Filtrate von *Pyocyaneus*-Kulturen, in denen die agglutinogenen Substanzen durch Bindung mit agglutinierendem Serum absorbiert und entfernt waren, ein Serum, das weit geringere agglutinierende Fähigkeit besaß als das Serum anderer Kaninchen, die mit unveränderten Filtraten injiziert waren, obwohl die lytische Fähigkeit dieses Serums der des Serums der mit unveränderten Filtraten behandelten Kaninchen entsprach. Demgegenüber betonte v. Baumgarten, daß nicht bloß eine völlige Abnahme der agglutinierenden Fähigkeit, sondern auch eine, wenngleich nur geringfügige, Herabsetzung der lytischen Kraft in dem Wassermann'schen Experiment erzielt wäre.

Ebenso waren nach v. Baumgarten Einwände gegen einen von

Sachs (15) vorgebrachten Versuch zum Beweise der Nichtidentität des Agglutinins mit dem Ambozeptor zulässig. Sachs hatte bei der Einwirkung von inaktiviertem Rinderserum auf Kaninchenblutkörperchen bei 0° C nur eine Bindung des Agglutinins an die Kaninchenerythrocyten konstatieren können, während der Ambozeptor im Serum unbeeinflusst zurückgeblieben war. v. Baumgarten gelang es jedoch bei Nachprüfung dieses Versuches zu erweisen, daß bei mikroskopischer Beobachtung im hängenden Tropfen noch ein beträchtlicher Rest von agglutinierender Substanz in der Abgußflüssigkeit wahrzunehmen war; überdies hatte auch die lösende Fähigkeit der Abgußflüssigkeit gegenüber frischem, ungebrauchtem Rinderserum in gewissem Grade an Wirkungsintensität abgenommen.

Eine gewisse Verwandtschaft mit der v. Baumgartenschen, bisher experimentell noch unerwiesenen Annahme einer Identität von Agglutinin mit dem Immunkörper ist in der Anschauung Bails (16) erkenntlich, der die Agglutinine als Haptine dritter Ordnung ansprach. Der experimentelle Nachweis des Agglutinophors (= Ambozeptor) neben dem Hemiagglutinin (= Komplement) im Serum selbst wurde von Bail selbst nicht erbracht. Auch die interessanten Versuche Eisenbergs (17), der durch Filtration von Immunseris die Trennung beider Bestandteile zu erzielen suchte, führten bislang zu keinem positiven Ergebnis.

Die bisherigen Versuche über einen komplexen Bau der Agglutinine waren danach nicht geeignet, weder die Annahme v. Baumgartens von einer Identität des Ambozeptors mit dem Agglutinin noch die Anschauung Bails, der die Agglutinine als Haptine dritter Ordnung ansprach, durch experimentelle Beobachtungen zu stützen.

Wir glauben allerdings nach unseren Befunden über die Hämagglutination der Anschauung Ehrlichs beistimmen zu müssen, welche Normal- und Immunagglutinine identifiziert. Wir müssen annehmen, daß Normal- wie Immunagglutinine identische Produkte ein und derselben Zelltätigkeit sind, die, abgesehen von quantitativ größeren Mengen des Agglutinins, im Immunserum auch qualitative Differenzen zu schaffen im stande ist. Diese funktionellen Modifikationen des Reaktionsproduktes bei der Immunisierung äußern sich nach unseren Erfahrungen in einer größeren Resistenz derselben gegenüber thermischen und chemischen Einflüssen. Wir halten danach an der Identität der Normal- und Immunagglutinine fest und betonen nur den qualitativ veränderten Charakter der Immunagglutinine.

Wir glauben für alle Antikörpertypen die Annahme aussprechen zu dürfen, daß durch die Immunisation nicht allein eine quantitativ vermehrte Produktion eines spezifischen Reaktionskörpers hervorgerufen wird, sondern auch die zugehörigen funktionellen Gruppen — Komplement, toxophore, agglutinophore Gruppe — eine bestimmtere Prägung erhalten, die sich z. B. in einer größeren Resistenz dieser Gruppen thermischen und chemischen Einwirkungen gegenüber ausspricht.

Wir wissen bereits, daß Schwankungen im Komplementgehalt vorkommen können, daß durch exzessive oder pathologische Reizzustände die Komplementproduktion gesteigert, gehemmt oder gar aufgehoben werden kann, Erscheinungen, die nicht allein auf quantitative Abnahmen des Komplementgehaltes zurückzuführen sind. Der Abbau der Agglutinine eines Immunserums scheint so zunächst auf einer Schwächung der agglutinophoren Gruppe zu beruhen, ohne daß die bindende Gruppe in ihrem Bestande lädiert wird. Erst eingehendere Untersuchungen

werden auch in das Gebiet der qualitativen Anpassung der funktionellen Gruppen an bestimmte Reize Aufklärung schaffen.

Wir haben, abgesehen von den bereits angeführten Differenzen zwischen Normal- und Immunseris, einen weiteren Unterschied zwischen den funktionellen Gruppen kennen gelernt. R. Kraus (18) wies nach, daß das im Serum normaler Tiere enthaltene Antitoxin gegen das Toxin des V. Nasik sich durch eine geringere Affinität zum Toxin vom spezifischen differenzierte. In denselben Rahmen fallen die Untersuchungen von R. Kraus und Dörr (19) über das Dysenterieantitoxin, die neben quantitativen auch qualitative Differenzen bei diesem Antitoxin nachwiesen, was sie auf die veränderte Reaktionsgeschwindigkeit zurückführten. Diese Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit äußerte sich nicht nur bei der Bildung des Antitoxins zu Beginn der Immunisierung, sondern auch bei der Abschwächung des Antitoxins trat, abgesehen von einer quantitativen Abnahme des Wertes, auch eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit ein.

Hierher gehören ferner die Untersuchungen, die sich mit der fraktionierten Ausfällung der Eiweißkörper im Normal- und Immunserum beschäftigten: Landsteiner und Calvo (20) fanden, daß das Typhusagglutinin im normalen Pferdeserum am Euglobulin haftete, während Pick (21) konstatierte, daß es im Immunserum mit der Pseudoglobulinfraktion ausfällt.

Vor allem zeigten jedoch die Versuche von Rodet, daß ein verschiedenes Verhalten zwischen Normal- und Immunagglutininen mit Rücksicht auf ihre Resistenz höheren Temperaturen gegenüber besteht. Das Typhusagglutinin des normalen Kaninchenserums wurde durch Temperaturen von 55–58° C, die das Agglutinin des Immunserums schadlos vertru, zerstört. Nach Rodets Auffassung näherte sich das Normalagglutinin in dieser Beziehung der Eigenschaft der Komplemente, die ebenso durch Erhitzen bei den gleichen Temperaturgraden zerstört werden. Für die Hämagglutinine konnten wir in vielen Fällen ähnliche Befunde erheben. Die Agglutinationsfähigkeit vieler Normalsera wurde durch Temperaturen aufgehoben, die auf das Immunserum keinen schädigenden Einfluß ausübten.

Eine konstante Erscheinung ist diese Abschwächung und Vernichtung der Agglutinationskraft normaler Sera jedoch nicht; Normalsera, die im frischen Zustande hämolytisch auf eine Erythrocytenart wirkten, wurden erst durch Temperaturen um 70° C in ihrer agglutinierenden Wirkung gehemmt. Andererseits ergaben Immunsera, deren hämolytische Wirkung nach längerem Aussetzen der Immunisierungen abgeschwächt war, bereits bei Temperaturen unter 70° C eine Abschwächung und Zerstörung ihrer Agglutinationsfähigkeit zu erkennen.

Die funktionelle Gruppe des Agglutinins — wenn wir an einer sterischen Konfiguration der Antikörper festhalten — besitzt nach diesen Untersuchungen über die Hämagglutinine eine variable Empfindlichkeit, die nach unseren vorläufigen Ergebnissen mit der hämolytischen Kraft des Serums parallel läuft. Wir haben die Eigentümlichkeit einer verschiedenen Empfindlichkeit höheren Temperaturgraden gegenüber bereits beim Studium der Komplemente kennen gelernt; neben den durch Erhitzen auf 56° C zerstörbaren existieren Komplemente, die bereits bei tieferen Temperaturen zerstört werden. Die bisher allgemein acceptierte

Annahme einer Inaktivierung eines Agglutinins bei 70° C oder eines Komplements bei 56° C darf daher nur für die typischen Fälle gelten, in denen diese funktionellen Gruppen auf der Höhe ihrer Wirksamkeit stehen.

Die Studien über die Hämagglutination, die uns auf Grund unserer Untersuchungsbefunde das Resultat brachten, daß nicht allein quantitative Differenzen bei der Erzeugung von Immunseris, sondern auch qualitative Unterschiede in den Reaktionsprodukten zu berücksichtigen sind, geben uns zu einigen weiteren Ausführungen Anlaß.

Wir müssen uns bewußt bleiben, nicht in der Produktion von Antikörpern im Serum die erwünschte, vollkommene Immunität zu sehen; wir sind auch ebensowenig im stande, in der quantitativen Abschätzung dieser Reaktionskörper einen Gradmesser für die Immunität angeben zu können. Wir erkennen in dem Nachweis von Antikörpern lediglich experimentell festzustellende Phänomene, die nur ein Ausdruck einer in verschiedenen Entwicklungsphasen ablaufenden Gewebssimmunität sind, deren Ausbildung und Vervollkommnung wir im aktiven Immunisierungsprozeß anstreben.

Es erscheint uns in dem Sinne nicht richtig, ebensowenig wie wir auf Grund von Austitrierungen des Agglutinationswertes berechtigt sind, eine Seroprognostik einzelner Infektionskrankheiten aufzustellen, auf Grund von quantitativen Untersuchungen über den Immunkörpergehalt im Serum den Grad der erreichten Immunität anzugeben und daraus allein Schlüsse für den Verlauf, den Ausgang der Erkrankung zu ziehen.

Auch die Immunkörper bilden nur einen Faktor in dem Erscheinungskomplex der Immunität, der — wie ja auch ihr Gehalt im Serum Schwankungen unterliegt — variable Verhältnisse darbietet und nicht allein nach dem Auftreten oder Vorherrschen eines dieser Faktoren beurteilt werden kann.

Mit dem Verschwinden der Agglutinine, der Immunkörper aus den Gewebsflüssigkeiten ist die Immunität des Organismus nicht verschwunden, klinische Beobachtungen lehrten, daß bei einer Reihe von Infektionskrankheiten trotz des Verschwindens der Schutzstoffe des Serums die Immunität bestehen bleibt, während bei anderen akuten Infektionskrankheiten die Immunität erloschen ist, sich Rezidive einstellen, obwohl der Gehalt an Immunsustanzen noch ein beträchtlicher ist. Eine experimentelle Basis boten diesen klinischen Beobachtungen die bei Reinjektionen konstatierten Phänomene, unter denen sich besonders das Phänomen der Verkürzung der Inkubationszeit bei einer Neuinfektion oder Neuinjektion und das Phänomen der Ueberempfindlichkeit auszeichnen. Der Charakter der Immunität, die spezifische Reaktionsfähigkeit, bleibt den Zellen, die infolge früherer Reizeinwirkungen bestimmte Qualitäten in sich ausgebildet haben, latent; der spezifische, wiederkehrende Reiz bewirkt eine raschere Produktion der Antikörper, in der sich die Verkürzung der Inkubationszeit ausspricht. In den durch wiederholte Injektionen — entsprechend den wiederholten Reizen durch Bakterienschübe, Bakterienvermehrung im Infektionsfall beim Menschen — bei Tieren erzielten Schwankungen, Steigerungen und Abnahmen der Antikörperwerte läßt sich diese Erscheinung in Kurven illustrieren.

Die Ueberempfindlichkeit endlich zeigt, wie die spezifisch affizierten Zellkomplexe eine Steigerung ihrer Empfindlichkeit, veranlaßt durch die wiederholten Reize, erfahren haben.

Wir sprechen, der Ehrlichschen Auffassung folgend, von einer Vielheit der Reaktionskörper im Serum. Wir konnten so in unseren Versuchen über die Hämagglutinine weitere Belege für die Vielheit der normalen und Immunnämagglutinine erbringen. Malkoffs und unsere früheren, in dieser Zeitschrift publizierten Versuche lehrten, daß in einem Normalserum eine größere Anzahl von verschiedenen Agglutininen vorhanden ist, von deren Anwesenheit und differenten Wirkungsäußerung man sich durch Bindung derselben an die verschiedensten Blutkörperchen überzeugen kann.

Eine Steigerung der agglutinierenden Fähigkeit gegenüber einer Blutkörperchenart tritt erst nach Immunisierung mit den betreffenden Erythrocyten ein; dabei ist die Ambozeptorenmenge quantitativ vermehrt, die Komplementmenge bleibt sehr wahrscheinlich, in Analogie mit den v. Dungernschen (22) Versuchen über hämolytische Prozesse, auch in diesen Fällen unverändert. Ob dabei die funktionelle Leistungsfähigkeit der den sichtbaren Prozeß der Agglutination, der Hämolyse ausmachenden Substanz unverändert bleibt, ist vorderhand unbewiesen.

Die Bestrebungen, in die vielfach verschlungenen Wege der Immunitätsphänomene einheitliche Grundsätze zu bringen, beschränkten sich nicht nur auf die Fixierung feststehender Gesetze in den einzelnen Erscheinungen, sondern es wurden auch Versuche gemacht, die differenten Reaktionskörper einander zu nähern, Analogieen im Bau, der Wirkung, der Entstehung der einzelnen Antikörpertypen zu finden.

Wir haben bereits die Agglutinine mit den Präzipitinen zu identifizieren gelernt und die durch Experimentieren mit dem einen Reaktionsprodukt gewonnenen Resultate in analogen Untersuchungen auf die andere Substanz übertragen können.

Die Vorstöße v. Baumgartens und Bails, die Agglutinine mit den Immunkörpern zu identifizieren resp. in den Agglutininen komplexe Körper, Haptine dritter Ordnung, zu erkennen, wurden in letzter Zeit — wenn auch vorerst ohne zu direkter Entscheidung der Frage zu führen — von Eisenberg wieder aufgenommen.

Wir haben ebenfalls versucht, auf dem Gebiet der Hämagglutination analoge Beziehungen zwischen Hämagglutininen und Hämolysinen aufzufinden, und wenn auch unsere experimentellen Untersuchungen noch eine geringe Ausbeute an tatsächlichem Material uns an die Hand geben, glauben wir doch, im wesentlichen theoretischen, durch einige unserer Untersuchungen gestützten Auffassungen folgend, den Anschauungen v. Baumgartens und Bails zustimmen zu müssen.

Literatur.

- 1) Bordet, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 638.
- 2) Ehrlich u. Morgenroth, Zur Theorie der Lysinwirkung. (Berl. klin. Wochenschrift. 1899. No. 1.)
- 3) Malkoff, Beiträge zur Frage der Agglutination von roten Blutkörperchen. (Dtische med. Wochenschr. 1900. No. 14.)
- 4) Lüdke, Zur Spezifität der Antikörper. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXVIII. 1905. Heft 1/3.)
- 5) Sick, Ueber Herkunft und Wirkungsweise der Hämagglutinine. (Dtische Arch. f. klin. Med. Bd. LXXX. 1904.)
- 6) v. Baumgarten, Die Hämolyse im heterogenen resp. Immunserum. (Arb. a. d. pathol. Inst. zu Tübingen. Bd. V. 1905. Heft 2.)
- 7) Rodet, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXVII. 1904.
- 8) Kraus u. Levaditi, Compt. rend. de l'Acad. des sciences. T. IV. 1904. No. 5.
- 9) Kraus u. Schiffmann, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1906. No. 3.

- 10) Lüdke, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXVII. 1904.
- 11) Rössle, Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 42.
- 12) Creite, Zeitschr. f. ration. Med. Bd. XXXVI. 1869. p. 107.
- 13) Landois, Die Transfusion des Blutes. Leipzig (F. C. W. Vogel) 1875.
- 14) Wassermann, Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLII. 1903. Heft 2.
- 15) Sachs, Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 7.
- 16) Bail, Arch. f. Hyg. Bd. XLII. 1902. Heft 4.
- 17) Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XLI. 1906. Heft 1/3.
- 18) Kraus, R., Centralbl. f. Bakt. etc. 1903.
- 19) Kraus u. Dörr, Wien. klin. Wochenschr. 1905. No. 7.
- 20) Landsteiner u. Calvo, zitiert nach Eisenberg.
- 21) Pick, *ibid.*
- 22) v. Dungern, Die Antikörper. Jena (G. Fischer) 1903.

Nachdruck verboten.

Abtötung und Abschwächung von Mikroorganismen durch chemisch indifferente Körper.

Immunsierung gegen Tuberkulose, Rotz, Typhus.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Straßburg.]

Von

Prof. Dr. E. Levy, Dr. Franz Blumenthal, Dr. A. Marxer, Tierarzt.

Bei seinen grundlegenden Versuchen, gegen Infektionskrankheiten zu schutzimpfen, ging Pasteur so vor, daß er Tiere mit künstlich in ihrer Virulenz herabgesetzten, lebenden Krankheitserregern vorbehandelte. Dieses Verfahren bewährte sich ihm und seinen Mitarbeitern, Chamberland, Roux und Thuillier bei Hühnercholera, Milzbrand, Schweinerotlauf und Tollwut. Vorläufig ist es jedoch nicht geglückt, für viele andere Erreger geeignete Abschwächungsmethoden zu finden, aus ihnen Vaccine darzustellen. Die Untersuchungen von Salmon und Smith, v. Behring und Kitasato, R. Pfeiffer u. A. haben dann ergeben, daß zur Erzielung einer aktiven Immunität in vielen Fällen die lebenden Bakterien nicht nötig sind, sondern daß man auch mit ihren Stoffwechselprodukten, resp. ihren Leibessubstanzen, auskommt. So wertvoll sich diese letzteren Methoden bei den richtigen Toxinen erwiesen haben, so hat es sich doch gezeigt, daß die Verwertung der Bakterienleiber häufig nicht alle die Hoffnungen erfüllt, die man anfangs besonders auf Grund der Laboratoriumsexperimente bei Typhus und Cholera auf sie gesetzt hatte. Es machte sich dann wieder das Bestreben geltend, auf das Pasteursche Prinzip zurückzugreifen. Um die eventuellen Gefahren, die in der Anwendung von lebenden Bakterien liegen, zu verringern, verband man deren Einspritzung mit der Einverleibung von Immunserum¹⁾. Dieses Vorgehen ist jedoch nur für die Erreger anwendbar, bei denen sich ein Immunserum herstellen läßt.

Bei unseren über lange Jahre sich erstreckenden Versuchen gingen wir zunächst von dem Gedanken aus, daß bei den jetzt üblichen Abtötungsmethoden der Bakterien eine tiefgehende Veränderung der Leibessubstanzen und damit eine Beeinträchtigung der für die Immunsierung wichtigen Antigene verknüpft ist. Man muß nach unserer Ansicht viel

¹⁾ Lorenz, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XIII. p. 357; Bd. XV. p. 278; Bd. XX. p. 792.

schonender zu Werke gehen, als das bisher geschehen ist. Nach zahllosen Vorarbeiten ergab es sich, daß zu der ganz schonenden Abtötung nur möglichst indifferente chemische Körper brauchbar sind. Am geeignetsten erwiesen sich uns zunächst gerade diejenigen Stoffe, welche in der Regel zur Verbesserung der Bakteriennährsubstrate herangezogen werden. So gelingt es, durch Glycerin¹⁾ oder Zucker²⁾, die in 1-proz. Lösungen das Bakterienwachstum begünstigen, in hohen Konzentrationen die Wachstumsformen aller geprüften Bakterien abzutöten. Die Zeit, welche hierzu erforderlich ist, steht in Abhängigkeit von der Stärke der Konzentration und der Höhe der Temperatur, die selbstverständlich an und für sich nicht die geringste schädigende Wirkung ausüben darf. Bei der Behandlung mit Glycerin oder mit Zuckerarten gehen aus den Bakterienleibern die leicht extrahierbaren Bestandteile in die umgebende Lösung über. Die Bakterienzuckersuspensionen bieten gegenüber den Glycerinmischungen den großen Vorteil, daß sie jeden Augenblick im Vakuum zur Trockenheit eingedampft und die so erhaltenen Pulver bequem im wirksamen Zustande aufbewahrt werden können. Es stellte sich uns weiter bald heraus, daß wir die Einwirkung verbessern und verstärken konnten, indem wir das mechanische Moment des Schüttelns hinzufügten. Wir ließen uns daher einen Brütöfen mit Schüttelvorrichtung bauen, spannten in denselben in zugeschmolzenen dickwandigen Glasröhren die Bakterienmischungen ein und ließen bei Temperaturen bis 37° schütteln.

Die Wirksamkeit des Glycerins und des Zuckers auf Bakterien ist kein chemischer Prozeß. Der Vorgang ist wohl in Analogie zu setzen mit der Einwirkung von Lösungen mit hohem osmotischen Druck auf gequollene Körper. Spiro³⁾ hat nachgewiesen, daß Lösungen mit hohem osmotischen Druck im stande sind, gequollenen Körpern ihr Wasser zu entziehen, sie zum Schrumpfen und Eintrocknen zu bringen. Dies gelingt, wie aus seinen Versuchen hervorgeht, nicht nur mit Salzlösungen, sondern auch mit neutralen, elektrisch nicht geladenen Molekülen. Gerade diese Stoffe, die ja direkte Nährmittel für Bakterien sind, bewirken, wie wir zeigen konnten, in der schonendsten Weise die Schrumpfung und nachfolgende Abschwächung, dann Abtötung der Bakterien. Bei der Schrumpfung des Bakterienleibes, wie er durch hochmolekulare Konzentrationen erzielt wird, gehen nur die ganz leicht extrahierbaren Körper aus dem Bakterienleib in die Außenflüssigkeit über. Das geschrumpfte Bakterium ist vielleicht auch relativ schwerer angreifbar, als es ursprünglich war. Da es nun darauf ankam, gerade die endogenen Körper für unsere Zwecke heranzuziehen, so wählten wir für einen Teil unserer weiteren Versuche hochmolekulare Konzentrationen eines Stoffes, der geeignet war, auch eine ganz schwache chemische Wirkung auszuüben. Vom Harnstoff ist es durch die Arbeiten von Spiro⁴⁾ bekannt, daß er in seinen wässrigen Lösungen Hydroxylionen nachweisen läßt und Eiweiß in Alkalialbuminat überführt. Durch Verwendung höherer Harnstoffkonzentrationen war es also möglich, die Wirkung hochmolekularer Lösungen mit schwacher Alkaliwirkung zu kombinieren und so wohl in stärkerem Maße als beim Zucker die Stoffe

1) Levy, E., Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXIII. p. 701.

2) Levy, E., Vortrag auf dem internationalen Tuberkulosekongreß Paris 1905. (Med. Klinik. 1905. No. 43.) — Levy, E. und Blumenthal, Franz, Med. Klinik. 1906. No. 16.

3) Spiro, Hofmeisters Beiträge. Bd. V. p. 276.

4) Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXX. p. 191.

des Bakterienleibes in Lösung zu bringen. Herrn Prof. Spiro sind wir für den Rat, den Harnstoff in den Bereich unserer Untersuchungen zu ziehen, zu großem Danke verpflichtet. Der Harnstoff bietet sonst dieselben Vorteile wie der Zucker. Wir sind in der Lage, die Einwirkung in jedem uns geeignet erscheinenden Moment zu unterbrechen und das Bakteriengemisch im Vakuum zu gut konservierbaren Pulvern eintrocknen zu lassen.

Wie bereits in früheren Veröffentlichungen mitgeteilt, gelingt es, Meerschweinchen (E. Levy)¹⁾ und Kälber (E. Levy u. Pfersdorff)²⁾ durch successive Vorbehandlung mit Tuberkelbacillen, die 5 bis schließlich 1 Tag lang bei 37° mit 80 Proz. Glycerin im Schüttelapparat behandelt waren, gegen sonst tödliche Dosen von Tuberkelbacillen zu immunisieren. Zu den 5 Meerschweinchen, über die auf dem internationalen Tuberkulosekongreß in Paris (1905) berichtet wurde, möchten wir noch ein 6. hinzufügen. Dasselbe erhielt als Schutzimpfungs-dosis 1 mg 2-tägiger glycerinierter Rindertuberkelbacillen, 2 Monate später injizierten wir $\frac{1}{20}$ mg 1-tägiger glycerinierter Bacillen, die abgeschwächt waren, aber an und für sich gleichfalls eine tödliche Dosis darstellten, und wiederum 2 Monate später $\frac{1}{10\,000}$ mg virulente Rindertuberkelbacillen von einer Kultur, die noch in einer Verdünnung 1:100 000 filtriert tödlich wirkte. Die Kontrolle, mit $\frac{1}{50\,000}$ mg geimpft, starb 3 Monate nach der Injektion an allgemeiner Tuberkulose. Das immunisierte Tierchen wurde 4 Monate länger beobachtet, es zeigte bei der Autopsie an der Inokulationsstelle eine Cyste mit wässrigem Inhalt. Von Tuberkulose war nichts zu konstatieren.

Wir dehnten nun unsere Immunisierungsversuche auf eine andere Knötchenkrankheit, den Rotz, aus, gegen den eine Schutzimpfung bisher noch nicht erzielt worden ist. Wir schüttelten Rotzbacillen 13 bis 72 Stunden lang in 80-proz. Glycerin bei 37°. Zur Erreichung der Schutzimpfung mußten wir große Dosen der so behandelten Bacillen verwenden, und wir konnten konstatieren, daß die intraperitoneale Injektion von 0,05–0,2 g (auf feuchte Agarbacillen berechnet) gegen die 4–5fache intraperitoneale letale Dosis schützte. Wir verfügen über 14 auf diese Weise immunisierte Meerschweinchen. Die Schutzimpfung glückte uns nach 2maliger, aber auch zum Schluß nach 1maliger Vorbehandlung. Die Probeimpfung wurde 2–8 Wochen nach der letzten Schutzimpfung vorgenommen. Diese günstigen Resultate veranlaßten uns, dieses Schutzimpfungsverfahren auch auf die für den Rotz so empfindlichen Pferde zu übertragen. Wir kamen auch hier schließlich zum Ziel. 5 Pferde zeigten sich nach subkutaner resp. intravenöser Schutzimpfung von 0,1–0,4 g glycerinierter Bacillen immun³⁾. Auch mit 10 Proz. Harnstoff während 17 Stunden bei 37° geschüttelte und so vorsichtig abgetötete Rotzbacillen schützten uns in der Dosis von 0,05 g Meerschweinchen.

Wir glaubten uns nun nicht darauf beschränken zu sollen, für diejenigen Erkrankungen eine Immunisierungsmethode auszuarbeiten, bei denen noch keine vorhanden ist, sondern wir wollten unser Verfahren auch bei Infektionen heranziehen, bei denen man eine wirksame Schutzimpfung bereits kennt. Da unser Vorgehen bei Mikroorganismen, wie

1) Loc. cit.

2) Loc. cit.

3) Die genauen Protokolle sollen in der ausführlichen Rotzarbeit von E. Levy und A. Marxer veröffentlicht werden.

Rotz- und Tuberkelbacillen, von Erfolg gekrönt war, so durften wir erwarten, daß auch für diejenigen Bakterien, bei welchen schon Schutzimpfungsmethoden bestehen, unser Verfahren der schonenderen Abtötung vielleicht eine Verbesserung darböte. Wir stellten die Versuche zunächst bei Typhus an. Wir behandelten im Schüttelapparat bei 37° Typhusbacillen 24 Stunden lang mit 25 Proz. Harnstoff, trockneten dann im Vakuum bei niedriger Temperatur ein und benutzten die so erhaltenen Bakterienharnstoffpulver nach Prüfung auf Sterilität zur Immunisierung von Meerschweinchen. Die subkutane Einverleibung von 1—2 mg (auf feuchte Agarbacillen berechnet) ließ die Tiere gegen die 5—10fache tödliche intraperitoneale Dosis immun werden.

Auch mit Typhusbacillenzuckerpulver, das wir uns durch 3 Tage langes Schütteln bei 37° in 25-proz. Galaktoselösung und nachträgliches Trocknen im Vakuum herstellten, vermochten wir Meerschweinchen sowohl wie Kaninchen zu immunisieren. Eine einmalige subkutane Einspritzung von 1—4 mg (auf feuchte Agarbacillen berechnet) genügt, um die Tiere gegen die mehrfache tödliche intraperitoneale Dosis zu schützen¹⁾.

Wie verhält es sich mit der Giftigkeit der nach unseren Methoden vorsichtig abgetöteten Bacillen? Unsere Galaktosetyphusbacillenpulver riefen in Mengen von 4 mg weder bei subkutaner noch bei intraperitonealer Verabreichung bei Meerschweinchen irgendwelche namhafte Krankheitserscheinungen hervor. Einmal sahen wir einen Hautabsceß auftreten, der in wenigen Tagen ausheilte. Auf große subkutane Dosen von 20 und 30 mg, die wir auf 4 Stellen verteilten, erkrankten Meerschweinchen von 200 g, erholten sich jedoch bald wieder. Von den glycerinisierten Rotzbacillen ertragen Meerschweinchen bis 0,2 g, Pferde bis 0,4 g. Wir wollen jedoch bemerken, daß wir vorläufig nicht höher gestiegen sind. Von unseren Dextrosetuberkelbacillenpulvern konnten wir bis zu 10 mg gesunden Meerschweinchen subkutan ohne Schaden injizieren. Hochgradig tuberkulöse Meerschweinchen halten 1—2 mg Galaktose- oder Harnstofftuberkelbacillenpulver ohne weiteres aus, es kommt höchstens zur Bildung eines Abscesses, der in ungefähr 2 Wochen ausheilt.

Es war nun weiter von Interesse, nachzusehen, ob von unseren schonend abgetöteten Bakterien Mengen, die eine gute Schutzwirkung nach sich ziehen, auf untertödliche Dosen von lebenden Bacillen eine infektionsbegünstigende Wirkung vielleicht nach Art der Bailschen Aggressine ausübten. Wir haben derartige Versuche für Typhusgalaktosepulver ausgeführt. Kleine Meerschweinchen von unter 150 g erhielten 2 mg des Pulvers subkutan und $\frac{1}{25}$ Oese lebende Typhusbacillen intraperitoneal. Die Typhusbacillen entstammten einer Kultur, die mit $\frac{1}{10}$ Oese Meerschweinchen von 250 g tötete. Die Tierchen überstanden alle die Infektion. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß bei Verwendung ganz gewaltiger Dosen doch noch eine infektionsbegünstigende Wirkung sich herausstellt. Einzelne Erfahrungen, die wir bei Schweinepest gemacht haben, scheinen hierfür zu sprechen. Unsere Abtötungsversuche ergaben nun noch ein Resultat, das theoretisch und praktisch von Wichtigkeit ist. Bei den Rotzimmunisierungen reagierten die Pferde, welche mit lange über die Abtötungszeit hinaus geschüttelten Bacillen behandelt waren, viel heftiger als diejenigen, welche gerade eben zur

1) Vergl. E. Levy und Franz Blumenthal, Med. Klinik. 1906. No. 16.

Abtötung gebrachte Stäbchen erhalten hatten. Ein Pferd, welches mit 0,03 g 48-stündigen glycerinierten Rotzbacillen injiziert wurde, zeigte Temperaturen über 39°, bei einem anderen, welches 0,03 g 13-stündige bekommen hatte, trat überhaupt keine Fieberbewegung ein. Es scheint eben, daß bei der lange über die Abtötungszeit hinaus fortgesetzten Glycerinschüttelung die aus den Bakterienleibern extrahierten Stoffe viel heftigere Nebenwirkungen nach sich ziehen als die Substanzen, welche von den Rotzbacillen während oder kurz nach der Abtötung gewonnen werden. Für Immunisierungszwecke sind die Nebenwirkungen, soweit wir bisher überblicken können, unnötig.

Unsere Methode bietet aber noch den weiteren nicht zu unterschätzenden Vorteil, daß die Wirkung des Glycerins, des Zuckers und des Harnstoffes auf die Mikroorganismen bequem abstufbar ist. Wir sind hierdurch in die Lage versetzt, nicht nur abgetötete, sondern auch in verschiedenen Graden abgeschwächte Lebewesen uns zu verschaffen. Tuberkelbacillen, die noch in der Verdünnung $\frac{1}{10\,000}$ mg fortschreitende Tuberkulose beim Meerschweinchen ergeben, erweisen sich nach 1-tägiger Behandlung mit 25 Proz. Harnstoff sehr stark abgeschwächt. Nach 2—3 Monaten zeigen Meerschweinchen auf Injektion von 1 mg solcher Bacillen nur eine Verkäsung der der Impfstelle zunächst gelegenen Drüse. Wir besitzen sogar ein Tier, das nach 5 Monaten noch gar keine Veränderungen darbot. Nach 2-tägigem Verweilen im Schüttelapparat bei 37° in 25 Proz. Harnstoff wird 1 mg völlig unschädlich. Durch Behandlung mit 10 Proz. Harnstoff erreicht man gleichfalls Abschwächung der Tuberkelbacillen, jedoch bis zu 5 Tagen keine Abtötung. 5 Proz. Harnstoff wirkt auf Tuberkelbacillen nicht merklich ein. Für Glycerin- und Zuckertuberkulosebacillen gelten dieselben Verhältnisse. Bei den glycerinierten Tuberkelbacillen (80 Proz.) liegt die Unschädlichkeitsgrenze für 1 mg bei 2 Tagen, bei den Galaktosebacillen (25 Proz.) dagegen erst bei 4—5 Tagen. Besonders schöne Beispiele bietet der Rotz. Während 10 Stunden bei 37° in 80 Proz. Glycerin geschüttelte Rotzbacillen töteten Meerschweinchen sicher in Mengen von 50 mg. Bei Verwendung von 20—30 mg starb ein kleiner Teil unserer Meerschweinchen an Rotz. 10 mg dagegen wurden anstandslos ertragen. Es bedeutet dies bei unserer hochvirulenten Rotzkultur, deren akut tödliche Minimaldosis $\frac{1}{5\,000}$ Normalöse betrug, eine ganz gewaltige Abschwächung. 10 mg 9-stündige glycerinierte Rotzbacillen hinwiederum bringen die Meerschweinchen zu Fall. Von den 11- und 11½-stündigen werden 30 mg ertragen. Bis zum 12-stündigen Verweilen im Schüttelapparat bei 37° konnten wir aus den Glyceringemischen noch die Rotzbacillen herauszüchten, von der 13. Stunde ab war dies nicht mehr möglich. Bei den 12-stündigen schlugen manchmal trotz Verwendung ganz enormer Mengen die Kulturanlagen fehl, nichtsdestoweniger waren, wie die Impfversuche zeigten, die Bacillen noch lebend. Meerschweinchen starben auf 50 mg. Es beweist dieser Umstand, daß man sich bei der Entscheidung der Frage, ob Bakterien völlig tot sind oder nicht, keineswegs auf das Sterilbleiben der Kulturen verlassen kann, selbst wenn man, wie wir, Mengen von 50 mg und darüber zu allen möglichen Kulturen und nach Anstellung von ganz erheblichen Verdünnungen heranzieht. Die so abgeschwächten lebenden Mikroorganismen eignen sich nun gleichfalls zum Immunisieren¹⁾. 10—50 mg (je nach der Länge der

1) Ueber die Wirksamkeit der aus den Glyceringemischen etc. gewonnenen und

Einwirkungszeit des Glycerins) zeitigten bei 7 Meerschweinchen ausgiebigen Schutz. Mit lebenden Harnstoffrotzbacillen kamen wir gleichfalls zum Ziel. Die Rotzbacillen wurden 16 Stunden in 10 Proz. Harnstoff bei 37° geschüttelt, bei niedriger Temperatur im Vakuum getrocknet. Von dem so erhaltenen Pulver werden je 10 mg (auf feuchte Bacillen berechnet) subkutan und intraperitoneal injiziert; 4 Wochen später erwiesen sich die Meerschweinchen bei der Prüfung als immun.

Durch die oben erwähnte Beobachtung, daß beim längeren Aussetzen der Mikroorganismen in Glycerin, Zucker und Harnstoff aus den Bakterienleibern unangenehm wirkende Stoffe gewonnen werden, resp. in ihnen auftreten, kamen wir darauf, noch eine andere Versuchsreihe anzustellen. Wir wollten nachsehen, ob die während der Abtötung und an der Grenze zwischen Leben und Tod nach unserer Methode gewonnenen Stoffe sich getrennt von den Bacillenleibern zur Schutzimpfung gebrauchen lassen. Wir schüttelten Rotzbacillen während 16—18 Stunden in 10 Proz. Harnstoff bei 37°, zentrifugierten bis zum Klarwerden der überstehenden Flüssigkeit und dampften letztere im Vakuum bei niedriger Temperatur ein. Es glückte uns, 7 Meerschweinchen durch einmalige Einspritzung eines solchen Extraktes, der aus 50—200 mg feuchter Bacillen gewonnen war, zu immunisieren. Vor dem Eindampfen erwiesen sich die Extrakte als steril.

Wie aus unseren Immunisierungsversuchen hervorgeht, ist man imstande, durch chemisch indifferente Körper Bakterien derartig abzuschwächen, daß sie zu Vaccinen werden. Die schutzimpfende Kraft wird nicht aufgehoben, wenn man die Stoffe bis zur völligen Abtötung der Bakterien einwirken läßt. Setzt man jedoch die Behandlung nach dem Absterben zu lange fort, so leiden die Antigene. Ein Teil der antigenen Stoffe geht in die umgebende Flüssigkeit über, so genügt beim Harnstoff die Lösung allein nach Entfernung der Bakterienleiber, um Meerschweinchen gegen Rotz zu schützen.

Nachdruck verboten.

Ueber einen Desinfektionsversuch vermittelst des Flüßgeschen Formaldehydapparates.

[Im Auftrage des Schweizerischen Gesundheitsamtes ausgeführt durch das Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten, Bern. Direktor Prof. Dr. Tavel.]

Von E. Tomarkin, Chef der Untersuchungsabteilung.

(Schluß.)

Dritte Versuchsreihe.

Die dritte Versuchsreihe sollte Aufklärung geben über die Beeinflussung von Testobjekten, die innerhalb verschieden weiter Röhren in wechselnder Tiefe und bei wechselnder Lagerung derselben der Desinfektion ausgesetzt wurden.

weitergezüchteten Stämme behalten E. Levy und A. Marxer sich vor, später zu berichten.

Tabelle III.

Exposition in aufrechtstehenden Röhren, die Mündung nach oben gerichtet.

Datum der Impfung: 7. Mai. Tägliche Beobachtung 14 Tage lang.

Kontrollkulturen am nächsten resp. am 2. Tage üppig gewachsen.

Durchmesser der Röhre	Entfernung des Objektes von der Mündung der Röhre	Pyocyanus			Staphyl. aureus			Milzbrand		
		Agar	Bouillon	Gelatine	Agar	Bouillon	Gelatine	Agar	Bouillon	Gelatine
1 cm	10 cm	0	0	0	0	0	0	spärliches Wachstum am nächsten Tage	mäßiger Bodensatz am nächsten Tage	Wachstum am 13. Mai
1 "	25 "	0	0	0	0	0	0	gutes Wachstum am nächsten Tage	stärkerer Bodensatz	wie oben, reichlicher
1 "	50 "	0	0	0	0	0	0	üppig	üppig	wie oben
1 "	100 "	0	0	0	0	0	0	üppig	üppig	wie oben
1 "	150 "	0	0	0	0	0	0	üppig	üppig	wie oben
3 "	10 "	0	0	0	0	0	0	Wachstum am 12. Mai	Wachstum am 11. Mai	Wachstum am 13. Mai
3 "	25 "	0	0	0	0	0	0	spärliches Wachstum am nächsten Tage	mäßiger Bodensatz am nächsten Tage	wie oben
3 "	50 "	0	0	0	0	0	0	gutes Wachstum am nächsten Tage	starker Bodensatz	wie oben
3 "	100 "	0	0	0	0	0	0	üppig	üppig	wie oben
3 "	150 "	0	0	0	0	0	0	üppig	üppig	wie oben
4 "	10 "	0	0	0	0	0	0	0	Wachstum am 10. Mai	0
4 "	25 "	0	0	0	0	0	0	spärliches Wachstum am nächsten Tage	zieml. gutes Wachstum am nächsten Tage	Wachstum am 13. Mai
4 "	50 "	0	0	0	0	0	0	üppig	üppig	wie oben
4 "	100 "	0	0	0	0	0	0	üppig	üppig	wie oben
4 "	150 "	0	0	0	0	0	0	üppig	üppig	wie oben
6 "	10 "	0	0	0	0	0	0	0	schwaches Wachstum am 10. Mai	Wachstum am 18. Mai
6 "	25 "	0	0	0	0	0	0	0	schwacher Bodensatz am 10. Mai	wie oben
6 "	50 "	0	0	0	0	0	0	Wachstum 1 Kol. am 9. Mai	schwacher Bodensatz am nächsten Tage	wie oben
6 "	100 "	0	0	0	0	0	0	Wachstum am nächsten Tage	gutes Wachstum am nächsten Tage	Wachstum am 13. Mai
6 "	150 "	0	0	0	0	0	0	üppig	üppig	Wachstum am 13. Mai

1. Experiment.

Exposition in aufrechtstehenden Röhren, die Mündung nach oben gerichtet. (Tabelle III.)

Dieser Versuch diente zur Ermittlung des Einflusses der Tiefe und der Weite der Röhren. Sämtliche zu dem Versuch benutzte Röhren besaßen eine Länge von 1,60 m und waren an dem einen Ende abgeschmolzen. Man wählte Röhren von 6, 4, 3 und 1 cm Durchmesser, in welche die Testobjekte — Löschpapierstückchen mit *Staphylococcus aureus*- und *Pyocyaneus*-Emulsion durchtränkt im feuchten Zustande und an Papierstückchen angetrockneter sporenhaltiger Milzbrand — in Entfernungen von 10, 25, 50, 100 und 150 cm von der Mündung vermittelt einer Vorrichtung hineingehängt wurden. Neben dem genannten Infektionsmaterial brachte man noch in jedes der 4 Röhren und zwar stets 10 cm von der Mündung entfernt Papierstückchen mit angetrocknetem tuberkulösen Sputum an.

Zum Aufhängen der bakteriengetränkten Papierstückchen diente ein Eisenstab, der in den entsprechenden Abständen mit kleinen Drahthäkchen versehen war. Nach Befestigung der Testobjekte an die bezeichneten Häkchen wurde der in dieser Weise armierte Stab in die Röhre eingeführt und axial an ihrer Mündung fixiert. Die Aufstellung der Röhren erfolgt bei senkrechter Lage und nach aufwärts gerichteter Mündung in 1 m Entfernung vom Desinfektionsapparat. Hinzugefügt sei, daß Röhren und Stäbe vor Gebrauch sterilisiert wurden, erstere vermittelt Sublimat, Alkohol und Aether, letztere durch Ausglühen. Trotz der ziemlich langwierigen Vorbereitung der Desinfektionsobjekte und den vielfachen Manipulationen bei ihrer Verimpfung auf verschiedene Nährböden nach vollendeter Desinfektion gelang es uns, durch geeignete Maßnahmen eine Invasion von fremden Keimen vollkommen fernzuhalten. Die Resultate dieses Experimentes sind in nachstehenden Notizen und in der beigegebenen Tabelle No. III zusammengefaßt.

Pyocyaneus und *Staphylococcus aureus* wurden in sämtlichen Röhren in allen Expositionen abgetötet.

Milzbrand weist folgende Verhältnisse auf:

1 cm Röhre,	10 cm Abstand von der Mündung:	spärliches Wachstum
	Die übrigen Expositionen:	gutes Wachstum
3 cm Röhre,	10 cm Abstand von der Mündung:	Wachstumshemmung
3 " "	25 " "	spärliches Wachstum
	Die übrigen Expositionen:	gutes Wachstum
4 cm Röhre,	10 cm Abstand von der Mündung:	Agar und Gelatine: steril; Bouillon: Wachstumshemmung
4 " "	24 " "	spärliches Wachstum
	Die übrigen Expositionen:	gutes Wachstum
6 cm Röhre,	10 cm Abstand von der Mündung:	Agar: steril; Bouillon und Gelatine: Wachstumshemmung
6 " "	25 " "	Agar: steril; Bouillon und Gelatine: Wachstumshemmung
6 " "	50 " "	sämtliche Kulturen Wachstumshemmung

Die übrigen Expositionen: gutes Wachstum.

Ueber die Resultate mit tuberkelbacillenhaltigem Material wird später im Zusammenhange berichtet werden.

2. Experiment.

Exposition in horizontal gelagerten Röhren (Tabelle IV).

In Röhren von 3 cm Durchmesser werden 10 cm von der Mündung

entfernt mittels der gleichen Vorrichtung wie im 1. Experiment folgende Testobjekte exponiert.

Papierstückchen mit einer Emulsion von Staphyl. aur. getränkt

„ „ „ „ Pyocyaneus
an welchen sporenhalt. Milzbrand angetrocknet war.

Die Röhren wurden in zwei Expositionen ausgesetzt, auf dem Boden und auf dem Tisch, und zwar jedesmal in Nähe der in den abgedeckten Petrischen Schalen exponierten Testobjekte. Sterilisation der Röhren und Impfung der Kulturen wie oben.

Der Versuch ergibt folgendes Resultat.

Bei der Exposition in der Höhe werden

Staphylococcus aureus und Pyocyaneus abgetötet;
Milzbrand bleibt auf Agar steril; in Bouillon und Gelatine erfolgt Wachstum.

Bei der Exposition auf dem Boden ergibt

Staphylococcus aureus gutes Wachstum;
Pyocyaneus in Bouillon und Agar Wachstumshemmung, Gelatine bleibt steril; Milzbrand zeigt in sämtlichen Kulturen gehemmtes Wachstum.

Tabelle IV.

Exposition in horizontal gelagerten Röhren.

Datum der Impfung: 7. Mai.

Sämtliche Kontrollkulturen am nächsten Tage üppig gewachsen.

Exponierte Bakterien- arten	Boden			Tisch		
	Agar	Bouillon	Gelatine	Agar	Bouillon	Gelatine
Staphyl. aur.	Wachstum am nächsten Tage	Wachstum am nächsten Tage	Wachstum am 13. Mai	0	0	0
Pyocyaneus	Wachstum am 11. Mai	Wachstum am 11. Mai	0	0	0	0
Milzbrand	Wachstum am 9. Mai	Wachstum am nächsten Tage	Wachstum am 13. Mai	0	Wachstum am nächsten Tage	Wachstum am 13. Mai

3. Experiment.

Exposition in aufrechtstehenden Röhren, die Mündung nach unten gerichtet. (Tabelle V.)

In Röhren von 3 cm Durchmesser, die mit der Mündung nach unten gerichtet, in einer Höhe von 1,36 cm an der Wand befestigt sind, werden 10 cm oberhalb der Mündung die gleichen Testobjekte wie im 2. Experiment an Drahtstäbchen befestigt.

Tabelle V.

Exposition in aufrechtstehenden Röhren, die Mündung nach unten gerichtet.

Datum der Impfung: 7. Mai.

Sämtliche Kontrollkulturen am nächsten Tage gewachsen.

Pyocyaneus			Staphylococcus aureus			Milzbrand		
Agar	Bouillon	Gelatine	Agar	Bouillon	Gelatine	Agar	Bouillon	Gelatine
0	0	0	0	Wachs- tum am 13. Mai	0	0	Wachs- tum am nächsten Tage	Wachs- tum am 11. Mai

Verweilens an der Luft etwas eingetrocknet und die Eintrocknung fand vielleicht in der Höhe (Tisch) in etwas höherem Grade statt, wie bei dem auf dem Boden aufgestellten Testobjekte. Auf diese geringe Eintrocknung auch des auf dem Boden exponierten Sputums wäre vielleicht seine herabgesetzte Virulenz gegenüber dem Impftiere zurückzuführen.

In nachstehender Tabelle VI sind die Resultate sämtlicher Versuchsreihen bezüglich des tuberkelbacillenhaltigen Materials zusammengestellt.

Tabelle VI.
Einwirkung der Formaldehyddämpfe auf Tuberkelbacillen im Sputum.
Impfung der Tiere: 7. Mai.

Zustand des Sputums	Expositionsstelle						Kontrolltiere
	Tisch	Boden	Röhren				
			1 cm Dm.	3 cm Dm.	4 cm Dm.	6 cm Dm.	
Feuchtes Sputum	M. ¹⁾ 16. Sept. ge- sund	M. zeigt am 29. Mai kaum spür- bare Drüsen, während Kon- trolltier bereits große Drüsen hat. 10. Juli große Drüse	M. 16. Sept. ge- sund	M. 16. Sept. ge- sund	M. 16. Sept. ge- sund	M. 16. Sept. ge- sund	M. nach 14 Tagen große Inguinal- drüsen
An Papier- stückchen angetrock- Sputum	M. 16. Sept. ge- sund	M. † 11. Juli. Keine Tuber- kulose	M. 16. Sept. ge- sund	M. 16. Sept. ge- sund	M. 16. Sept. ge- sund	M. 16. Sept. ge- sund	M. nach 14 Tagen große Inguinal- drüsen

1) M. = Meerschweinchen.

Aus vorstehenden Versuchsreihen ergeben sich folgende

Schlußsätze.

1) Offen exponierte sporenfreie Bakterien werden von den Formaldehyddämpfen (bei einfacher Raumdesinfektion) abgetötet.

2) Offen exponierte sporenhaltige Bakterien (Milzbrand) werden nicht abgetötet und erfahren höchstens eine Wachstumshemmung.

3) Sporenfreie Bakterien werden unter 1—3facher Bedeckung (Wolldecken) abgetötet; bei 4facher Bedeckung ist das Resultat schwankend.

4) Bakterien in geschlossenen Kästen (Schubladen) werden größtenteils nicht abgetötet.

5) Sporenfreie Bakterien werden in aufrechtstehenden Röhren von 1, 3, 4 und 6 cm Durchmesser, deren Mündung nach oben gerichtet ist, bis zu einer Tiefe von 1,50 m abgetötet.

6) Sporenhaltige Bakterien werden in aufrechtstehenden Röhren von 1, 3, 4 und 6 cm Durchmesser nicht abgetötet; die ersten Stationen (10 und 25 cm Entfernung von der Mündung) zeigen Wachstumshemmungen, die in ihrer Intensität im umgekehrten Verhältnis stehen zur Weite der Röhren.

7) Horizontal gelagerte Röhren von 3 cm Durchmesser zeigen 80 cm über dem Boden exponiert bis zu einer Tiefe von 10 cm eine Abtötung von sporenfreien Bakterien. Bei der Exposition auf dem Boden findet eine solche Einwirkung nicht statt.

8) Die Richtung der Röhrenmündung nach unten scheint die Desinfektionswirkung zu begünstigen.

9) Tuberkelbacillen im trockenen Sputum werden von Formaldehyddämpfen abgetötet.

20) Tuberkelbacillen im feuchten Sputum werden nicht abgetötet.

Bemerkung.

Die Resultate, die in den obigen Versuchsreihen enthalten sind, stimmen mit den Ergebnissen früherer Versuche überein und bedürfen wohl keiner weiteren Bestätigung. Auffällig jedoch ist bei diesen Versuchen der Desinfektionseffekt innerhalb schmalen und hoher Röhren und die Einwirkung der Formaldehyddämpfe auf Testobjekte unter mehrfacher Bedeckung. Vielleicht machte sich hier der verlängerte Aufenthalt der Bakterien an der Luft, welcher durch den ersten mißlungenen Desinfektionsversuch herbeigeführt wurde, in Form von Austrocknungseinflüssen geltend, ein Umstand, der schon bei dem auffälligen Resultat, welches das auf dem Tisch exponierte feuchte Sputum ergab, erwähnt worden ist. In Anbetracht dieses Umstandes wäre wohl eine entsprechende Nachprüfung jedenfalls angezeigt.

Nachdruck verboten.

Ueber den Wert der Malachitgrünnährböden zur Differenzierung der Typhus- und Colibacillen.

[Vom II. pathologisch-anatomischen Institut der Universität zu Budapest
(Direktor: Prof. Dr. Otto Pertik).]

Von Dr. Géza Kírályfi, I. Assistenten.

Zu den zahlreichen, der Lösung harrenden Fragen der Bakteriologie gehört die sichere Diagnose der in Bakterienmengen vorkommenden Typhusbacillen und deren Differenzierung von den ähnlichen, ihnen verwandten Arten, besonders den Coli-Bacillen. Es ist schon Vieles auf diesem Gebiete geschehen, mit mehr oder weniger Erfolg. Die Tendenz der Untersuchungen richtete sich hauptsächlich dahin, daß man die Entwicklung der typhusähnlichen Bakterien auf irgend eine Weise auf den Kulturboden verhindert, oder daß man wenigstens für die Typhusbacillen gut erkennbare kulturelle Unterschiede gewinnt.

In der Absicht, die Entwicklung zu hemmen, wendeten sich die verschiedenen Autoren zu den verschiedensten Substanzen. So bemühte man sich, durch Zusatz von Phenol, Salzsäure, Zitronensäure, Methylviolett, Kartoffelsaft etc. zu den Kulturböden die Entwicklung der Typhusbacillen begleitenden Bakterien zu verhindern. Eine Zeitlang erwies sich die Holzische Kartoffelgelatine als zweckmäßig — besonders neben dem von Elsner empfohlenen Zusatze von 1 Proz. Jodkali — auf welcher es gelang, die Vermehrung von zahlreichen begleitenden Bakterien, besonders der die Gelatine verflüssigenden Arten zu hemmen und auf welcher die Typhusbacillen ein von dem Coli gut differenzierbares Wachstum zeigten. Aehnliche Resultate erreichte weil durch den von ihm empfohlenen Kartoffelagarboden. Sehr günstig äußerte sich ein Teil der Untersucher über die Harngelatine von Piorkowski, auf welcher der Typhusbacillus in 20 Stunden bei 22° kleine, wasserhelle, und, was besonders charakteristisch ist, mit 4—6 verästelnden Fort-

sätzen versehene, während der Coli scharfbegrenzte, runde, gelbe Kolonien bildet.

Als ein gut verwendbares differentialdiagnostisches Mittel erwies sich die Lackmusmolke von Petruschky, darauf basierend, daß coli, im Gegensatz von Typhus, aus dem Milchzucker eine große Menge Säure zu produzieren im stande ist, weshalb er den Kulturboden schön rot färbt, während derselbe bei dem Typhusbacillus seine blaue Farbe behält. Auf ähnlichem Prinzipie beruht der von Würtz empfohlene Milchzucker-Lackmusagar. Chantemesse verwendet den Milchzucker-Lackmusagar kombiniert mit der Agglutination. Auf der starken säureproduzierenden Wirkung des Coli-Bacillus beruht auch der Kulturboden von Conradi-Drigalski. Sie wendeten gleichfalls den Lackmus-Milchzuckeragar an, welchem sie noch Nutrose und Kristallviolett in gewisser Quantität beimengten, worauf dann der Typhusbacillus blaue, kleine, durchsichtige, der Coli dagegen rote und undurchsichtige Kolonien bildet.

Die meisten dieser Methoden, besonders aber der Conradi-Drigalskische Boden, erwies sich für die Differenzierung der Typhus- und Coli-Bacillen als gut verwendbar, dem Zwecke aber, mit dessen Hilfe aus Bakteriengemengen, was eben in der Praxis, bei Stuhl-, Erde-, Wasser- etc. Untersuchungen vorzukommen pflegt, die Typhusbacillen zu bestimmen, entspricht er jedoch nicht, da es noch eine ganze Reihe von Bakterien gibt, welche unter ähnlichen Verhältnissen blaue oder rote Kolonien bilden.

Und eben daran scheiterte die größte Zahl von Experimenten, daß man nicht solch eine Substanz zu finden vermochte, welche die regelmäßigen Begleiter der Typhusbacillen, besonders den Coli, in ihrer Entwicklung zu hemmen und den Typhus dagegen zur lebhaften Vermehrung und Entwicklung anzuregen im stande wäre. Mit um so größerer Freude mußte man den, in No. 8 der diesjährigen „Deutschen medizinischen Wochenschrift“ vom 22. Februar, vom Führer des Greifswalder Hygienischen Institute, Loeffler, erschienenen Artikel aufnehmen, welcher sich eben mit dieser Frage beschäftigt und zu dem Resultate führt, daß es ihm gelang, die lange gesuchte und den obigen Bedingungen entsprechende Substanz endlich aufzufinden. Nach ihm wäre der Farbstoff Malachitgrün diejenige Substanz, welche die Konkurrenten des Typhusbacillus, besonders den Coli, in ihrer Entwicklung zu hemmen, und zu gleicher Zeit die Vermehrung der Typhusbacillen in charakteristischen Kolonien zu fördern im stande ist.

Loeffler hat das Malachitgrün nach zwei Richtungen, in Plattenverfahren und in flüssigen Medien, untersucht. Zuerst verwendete er einen, nach Vorschrift von Conradi-Drigalski hergestellten Nähragar, den er aber anstatt mit Lackmus und Kristallviolett, mit verschiedenen Mengen von Malachitgrün mischte und die so hergestellten Platten mit Typhus, mit coli und dann mit einem Gemisch von coli- und Typhusbacillen besäte. Zu je 100 ccm des Nähragars wurden von einer 2-proz. Lösung des Malachitgrüns in steigender Menge 1—7,5 ccm zugesetzt, und da machte er die Erfahrung, daß von 2,5 ccm an die Coli-Bacillen ihre Vermehrung einstellen, während der Typhus ungehindert sich weiterentwickelt. Bei größeren Konzentrationen des Malachitgrüns können sich zwar die Typhusbacillen vermehren, aber die Zahl der Kolonien wurde geringer. Bei 7,5 ccm wuchsen nur 1—2 Kolonien, und mit der Verminderung der Zahl der Kolonien nahm auch die Geschwindig-

keit der Entwicklung ab. Die auf diesem Nährboden sich entwickelnden Kolonien der Typhusbacillen wären nach ihm bei durchfallendem Lichte sehr durchsichtig; mit kleiner Vergrößerung zeigen sie charakteristische, starke Furchenbildung und auf ihrem Wachstumsterrain tritt an der Stelle der grünen Farbe eine hellgelbe Zone auf.

Großen Schwierigkeiten begegnete es aber auch, mit diesen Nährböden den Typhusbacillus aus größeren Bakterienmengen zu differenzieren, was doch gerade in praktischer Hinsicht von bedeutender Wichtigkeit wäre. Denn, trotzdem daß, nach Loeffler, der Coli und viele der Coli-Gruppe angehörenden Mikroorganismen sich in solcher Weise nicht entwickeln können, bleibt doch eine große Reihe von Bakterien, so der Paratyphus, *Bacillus faecalis alcaligenes*, etc., welche sich auf diesem Nährboden ungehindert fortentwickeln und so die Typhusdiagnose in hohem Grade erschweren können. Nach längeren Untersuchungen soll es endlich gelungen sein, einen, sämtlichen Bedingungen entsprechenden Nährboden zu finden, und zwar in der Rindfleischbouillon-Pepton-Gelatine, mit dem Zusatz einer gewissen Menge von doppelnormal-Phosphorsäure und des Malachitgrüns. — Was die Details anbelangt, so verweise ich auf die Originalmitteilung, in welcher viele, neben der Typhusdiagnose zu verwertende Vorteile dieses Gelatine-nährbodens aufgezählt sind.

Den Zweck meiner weiter unten folgenden Experimente bildete die Nachprüfung der Loefflerschen Untersuchungen und das Studium ihrer praktischen Verwendbarkeit. Bevor ich aber zur Differenzierung der Typhusbacillen in größeren Bakterienmengen, wie sie z. B. im Stuhle, in infizierten Wässern etc. vorzukommen pflegen, schritt, versuchte ich das Verhalten des stärksten, des häufigsten und des in praktischer Hinsicht vielleicht schwerwiegendsten Konkurrenten, des Coli-Bacillus, auf den Malachitgrünnährböden zu kontrollieren.

Die Identität der zu den Experimenten benützten Typhus- und Coli-Kulturen wurde auf Traubenzuckeragar, auf der Lackmusmolke von Petruschky, und auf Conradi-Drigalskischen Nährböden kontrolliert. Und, da gegenwärtig in unserem Institute eben Typhusagglutinationsexperimente im Gange sind, wurden die verwendeten Typhusbacillen sogar auch auf die Agglutination untersucht.

In der I. Reihe der Experimente habe ich mit dem, im Institute eben vorrätigen Malachitgrün einen genau nach Vorschrift zubereiteten phosphorsauren Rindfleischbouillon-Gelatine-Nährboden hergestellt. In Petri-Schalen ausgegossen, impfte ich auf die eine Seite der Platte von der Bouillonemulsion einer 24-stündigen Typhuskultur, auf die andere Seite von einer ebenso alten Coli-Bacillenemulsion. Nach 48 Stunden ist die Gelatineplatte, zu meiner großen Ueberraschung, ganz steril geblieben. In der Meinung, daß vielleicht die große Menge des Malachitgrüns die Entwicklung der Bakterien verhindere, setzte ich die Beimengung des Farbstoffes gradweise auf $1\frac{1}{2}$ —1 ccm herab. Nichtsdestoweniger blieben die Gelatineplatten nach 48 Stunden wieder vollkommen steril.

Nach der Aufklärung dieses negativen Resultates forschend, dachte ich an die stark saure Reaktion der Phosphorsäure, welche vielleicht die Entwicklung der Bakterien zu verhindern im stande wäre. Von dieser Supposition ausgehend, habe ich in dem zweiten Teile dieser Versuchreihe einen, ganz auf diese Weise, aber ohne Zusatz von Phosphorsäure hergestellten Malachitgrünkulturboden verwendet und nach der Vorschrift

2 ccm von der 2-proz. Grünlösung zu je 100 ccm der flüssigen Gelatine hinzugegeben. Nach 24 Stunden ist die Gelatineplatte wieder ganz steril. Hierauf versuchte ich auf frischen Nährböden wieder die Menge des Malachitgrüns gradweise auf $1\frac{1}{2}$ — 1 — $\frac{1}{2}$ ccm herabzusetzen. Und jetzt entwickelten sich die Kolonien in der Tat auf allen drei Platten ganz gut, aber nicht der Typhus allein, sondern — leider — in ganz demselben Maße, mit ebensolcher Geschwindigkeit zeigten sich auch die Coli-Kolonien; sogar war auch zwischen den Kolonien der 2 Arten kein großer auffallender Unterschied zu konstatieren.

Diese völlig negative Richtung der Experimente lenkte meine Aufmerksamkeit auf jenen Passus des erwähnten Artikels, welcher die richtige Wahl des Malachitgrüns bespricht. Da betont der Autor sehr lebhaft, daß die verschiedene Herkunft des Farbstoffes manchmal zu sehr verschiedenen Resultaten führen kann, und zum Zwecke der einheitlichen Methodik und einheitlichen Resultate empfiehlt er das von ihm verwendete Präparat, welches in der Höchster Fabrik unter dem Signum „Malachitgrün 120“ zu haben ist. Ich ließ mir das erwähnte Präparat aus der Höchster Fabrik kommen, und bei meinen weiteren Untersuchungen habe ich mich dieses offiziellen deutschen Farbstoffes bedient.

In der II. Versuchsreihe wendete ich mich wieder zu der Gelatine, welche Loeffler unter den künstlichen Nährboden am meisten empfiehlt. Aber, gestützt auf die Erfahrungen, ließ ich zuerst die Nährböden ohne Phosphorsäure herstellen, und zwar wurden von der 2-proz. Lösung des Farbstoffes zu 100 ccm Gelatine erst die vorschriftsmäßigen 2 ccm, dann $1\frac{1}{2}$ und endlich 1 ccm zugesetzt. Auf die eine Hälfte der Platte impfte ich wieder von einer Typhusbouillonemulsion, die andere Hälfte besäte ich mit Coli-Bacillen. Das Resultat waren in 24 Stunden schwach, in 48 Stunden stark entwickelte Kolonien sowohl der Typhus-, als auch der Coli-Bacillen.

In dem zweiten Teile dieser II. Versuchsreihe ließ ich die Gelatineplatten schon mit Phosphorsäurezusatz herstellen. Auf dem 2 ccm Malachitgrün enthaltenden Nährboden — daher genau so, wie die Vorschrift es wünscht — erreichte ich überhaupt keine Kulturen, die Platte blieb wieder steril. Bei Zusatz von 1 ccm des Farbstoffes entwickelten sich sowohl die Typhus- als auch die Coli-Kolonien, ohne daß man kulturelle Unterschiede zu entdecken vermochte. Bei $1\frac{1}{2}$ ccm zeigte sich endlich zwischen den zwei Kulturen die erste wahrnehmbare Differenz, insofern als neben den gut entwickelten Typhuskolonien der Coli nur sehr schwach, in Form einiger disseminierter Punkte zu sehen war.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber Züchtung von Mikroorganismen in strömenden Nährböden.

[Aus dem hygienischen Institut der deutschen Universität Prag. Vorstand: Prof. Hueppe.]

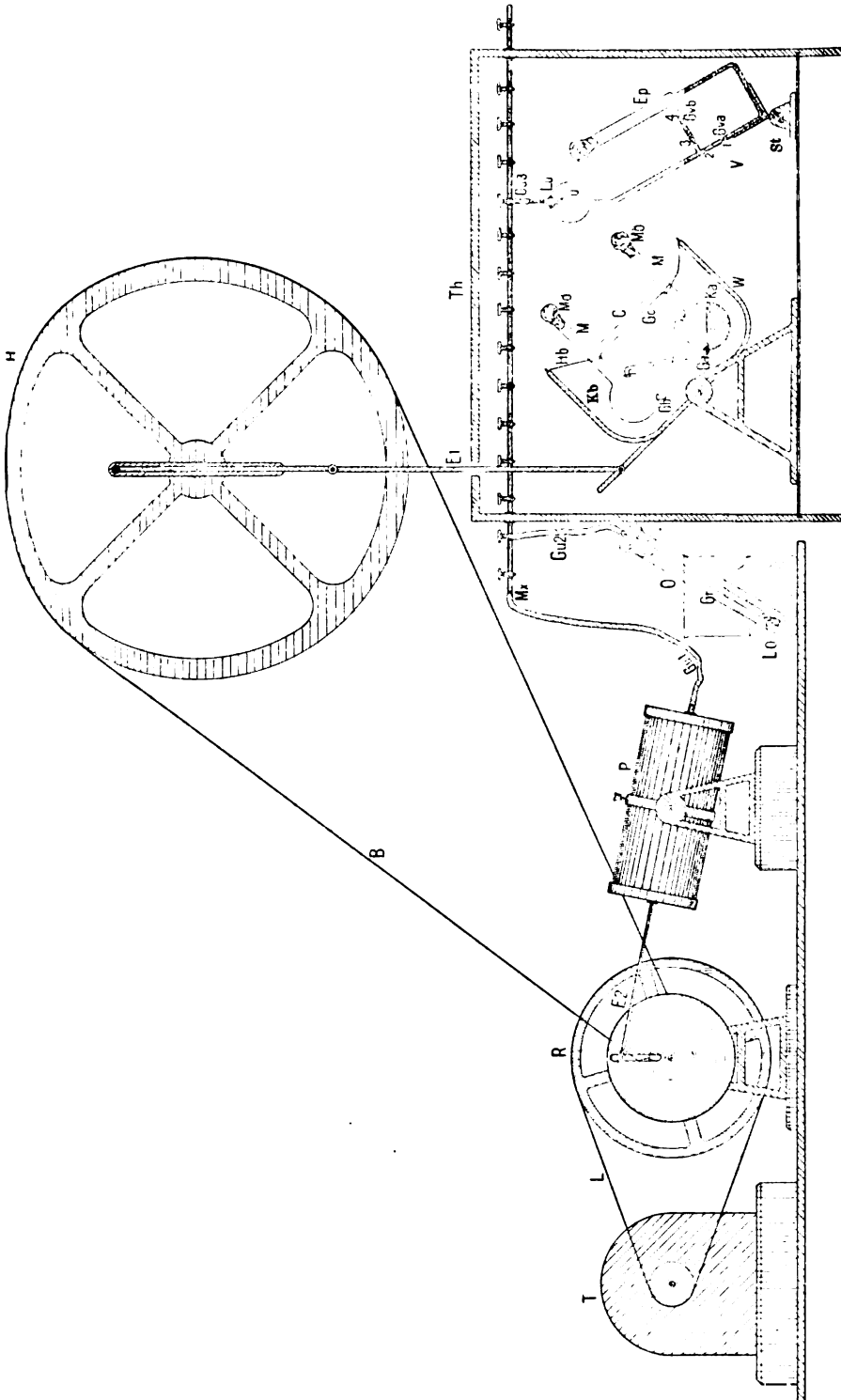
Von Privatdozent Dr. F. Weleminsky.

Mit 1 Figur.

Bei der Züchtung von Mikroorganismen suchen wir uns so gut als möglich den natürlichen Bedingungen anzupassen, und ein Erfolg ist vielfach nur dadurch ermöglicht, daß wir den Nährboden, seine Reaktion, die Temperatur etc. je nach dem natürlichen Fundorte des betreffenden Mikroben modifizieren. So nehmen wir Hefewasser für Hefen, feuchtes Brot für Schimmelpilze, alkalische Fleischbrühe für tierpathogene Spaltpilze, wir brauchen sogar menschliches Serum für den Gonococcus, Blut für den Influenzabacillus etc. — Ein Faktor jedoch ist bis jetzt unberücksichtigt geblieben, und zwar die Bewegung. Und doch wissen wir, daß die Bakterienflora in fließenden Gewässern eine andere ist als in stehenden, daß die sogenannte Selbstreinigung nur bei fließenden Gewässern sich findet, daß manche pathogene Mikroorganismen, wie Tuberkelbacillen, im zirkulierenden Blute sich nicht vermehren, während eine ganze Reihe Septikämie erzeugt. Bei allen diesen und noch vielen anderen Fragen ist die Rolle, welche die Bewegung, das regelmäßige Strömen spielt, noch durchaus unaufgeklärt und bis jetzt noch nicht systematisch bearbeitet. Ueber den Einfluß von Bewegung irgend welcher Art auf Mikroorganismen liegen bis jetzt, soweit mir die Literatur bekannt ist, überhaupt nur vier Arbeiten vor.

Di Mattei und Stagnitta (1) wollten feststellen, wie lange pathogene Bakterien in fließendem Wasser am Leben bleiben. Sie befestigten Seidenfäden, an denen Kulturen eingetrocknet waren, unter der Wasserleitung und fanden, daß die pathogenen Mikroorganismen in strömendem Wasser etwas früher abstarben bezw. ihre Virulenz verloren, als in stagnierendem. Doch bemerkt bereits der Referent (Bordoni-Uffreduzzi) dazu, daß diese Versuchsanordnung den natürlichen Verhältnissen nicht vergleichbar ist. Meltzer (2) fand, daß kurzes schwaches Schütteln günstig, längeres starkes Schütteln, ja länger dauernde, ganz schwache Erschütterungen sehr ungünstig auf die Entwicklung von Flüssigkeitskulturen der Bakterien einwirken. Appel (3) prüfte dies nach und kam zu ganz entgegengesetzten Resultaten: Kein Schütteln stört bei kürzerer oder längerer Dauer die Bakterienentwicklung, besonders wirkungslos erwiesen sich die leichten Erschütterungen, wie sie Kulturen erfahren, die man auf das Fundament kräftig arbeitender Dampfmaschinen stellt.

Es ist klar, daß ein solches Schütteln nicht mit regelmäßigem Strömen, wie es z. B. beim menschlichen Kreislauf stattfindet, gleichwertig sein kann; sollen die Verhältnisse vergleichbar sein, so muß neben der Möglichkeit, gleich dem zirkulierenden Blute Sauerstoff aus der Luft aufzunehmen, ein kontinuierliches gleichmäßiges Strömen stattfinden. Es lag also die Aufgabe vor, einen Apparat zu konstruieren, welcher vor allem ein derartiges Strömen zuläßt; derselbe sollte ferner



leicht zu sterilisieren und zu reinigen und endlich aus einem durchsichtigen Material, welches auch keinerlei Substanzen an die Nährlösungen abgibt, also aus Glas sein. Er muß sich in einem Brutschrank unterbringen und muß endlich durch eine Tag und Nacht automatisch funktionierende Kraft sich betreiben lassen. Da ein gewöhnlicher Schüttelapparat infolge des luftdichten Verschlusses und der vom Kreislauf abzwiegender Form der Bewegung diesen Anforderungen nicht entspricht, sich auch schwer in einem gewöhnlichen Thermostaten betreiben läßt, wurden von mir 3 Apparate konstruiert und in 3- bzw. 5-jährigen Versuchen erprobt. Als Material dient ausschließlich Glas, als Betriebskraft — da elektrische Kraft fehlt — Wasser.

Die Wasserleitung hat im 2. Stock, wo der Apparat angebracht ist, einen Druck von $1\frac{1}{4}$ Atmosphären (im Parterre sind es über 2 Atmosphären). Für gewöhnlich genügt aber ein Öffnen des Hahnes um 90°. Mit der Wasserleitung ist (s. Zeichnung) eine Turbine (*T*) verbunden. Zufluß und Abfluß (in das Ablaufrohr der Wasserleitung) erfolgt durch angelötete eiserne Rohre, so daß der Apparat Tag und Nacht ohne Beaufsichtigung gehen kann. Die Turbine, die natürlich relativ schnell läuft, ist durch einen Lederriemen (*L*) mit einem eisernen Rade (*R*) verbunden, das sich durch die Uebertragung schon bedeutend langsamer dreht. Dieses Rad nun überträgt die Drehung mittels eines baumwollenen Strickes (*B*) auf ein großes Holzrad (*H*), welches oberhalb eines Thermostaten angebracht ist und sich natürlich infolge der doppelten Uebertragung nur ganz langsam dreht. Vermittels eines Exzentrers (*E*) versetzt dieses Holzrad in dem Thermostaten (*Th*), eine Art Wiege (*W*), in regelmäßige schaukelnde Bewegung, und an dieser Wiege nun können mit einfachen Haken und Bindfäden (*Hb*) die eigentlichen Bewegungsapparate, die ich Zirkulatoren (*C*) nennen möchte, angehängt werden. Ihre überaus einfache Konstruktion und Wirkungsweise geht aus der Zeichnung hervor; sie sind aus Glas, mit Wattepfropf geschlossen und werden bezüglich der Reinigung (Sand), Sterilisierung (strömender Dampf), Impfung wie gewöhnliche Eprouvetten behandelt. Nur bei trockener Sterilisierung springen sie leicht. Jeder geschickte Glasbläser kann sie leicht herstellen¹⁾, ebenso wie jeder Mechaniker den ganzen Betriebsapparat leicht konstruieren kann. Die Wirkungsweise des Zirkulators beruht auf der abwechselnden Hebung und Senkung von zwei miteinander verbundenen Behältern: In der gezeichneten Stellung steht der rechte Glaskolben *Ka* am tiefsten; die ganze Flüssigkeit ist in ihn hineingeströmt. Wenn die Räder (*T, R, H*) sich drehen, wird der Exzenter (*E*) die andere Seite der Wiege, auf welcher *Kb* hängt, herunterschieben; dann steht der linke Glaskolben *Kb* am tiefsten, die ganze Flüssigkeit strömt durch das Glasrohr *Ga* in ihn hinein. Bei weiterer Drehung wird sich wiederum *Ka* senken, die Flüssigkeit strömt aus *Kb* durch *Gb* in ihn u. s. f.

Es entsteht ein ununterbrochenes Zirkulieren, dessen Geschwindigkeit man durch stärkeres oder schwächeres Öffnen des Wasserhahnes regulieren kann. Das Verbindungsrohr *Gc* zwischen den zwei Mündungen (*M*) der Glaskolben hat einen doppelten Zweck; es erleichtert erstens bzw. ermöglicht das Anhängen des Zirkulators an die Wiege (s. Zeichnung); zweitens aber ermöglicht es die Zirkulation durch viele Monate fortzusetzen, was speziell bei der Züchtung des Tuberkelbacillus sich als notwendig erwies. Es findet nämlich beim Zirkulieren selbstverständlich eine ziemlich rasche Verdunstung statt, so daß die Bouillon nach 8—14 Tagen bereits eingeeengt ist. Will man zur Vermeidung derselben die Mündungsöffnungen (*Mb*) mit Gummikappen verschließen, so hört die Zirkulation überhaupt auf, falls — wie es bei den ersten Apparaten der Fall war — keine Verbindungsrohre besteht. Die in dem anderen Glaskolben enthaltene Luft hat nämlich keinen Ausweg und verhindert daher das Einstömen der Flüssigkeit. Durch das Verbindungsrohr dagegen wird sie einfach in den anderen Kolben getrieben und zirkuliert ebenso wie die Flüssigkeit.

1) Ich lasse sie von H. Grünwald, Glasbläser des deutschen chemischen Institutes in Prag, herstellen.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber die bipolare Färbung der Pestmikroben.

[Aus dem Pestlaboratorium zu Kronstadt.]

Von Dr. med. N. van Westenrijk.

Mit 1 Figur.

(Schluß.)

Bevor wir die bipolare Färbung weiter studieren, müssen wir noch eine Veränderung der Mikroben beschreiben, welche an der Grenze der pathologischen Form steht und für uns besonders bemerkenswert ist. Diese Form erhalten wir, wenn wir dieselbe auf Agar mit 2 Proz. Kochsalz in Kohlensäureatmosphäre bei 22—28° C kultivieren¹).

Es wächst eine sehr dünne Schicht der Kultur heran, die in 2 Tagen ihr Maximum erreicht und sich auch makroskopisch von der gewöhnlichen auszeichnet. Während die gewöhnliche Kultur fettartig und zäh aussieht und fester an der Oberfläche haftet, erweist sich diese als trocken und läßt sich in Form von trockenen Häutchen sehr leicht von der Oberfläche durch das bloße Ueberspülen von ein paar Tropfen Wasser oder Serum abwaschen.

Mikroskopisch erweist sich die Kultur einförmig und einzelne Mikroben als plumpe, dickere, gleichmäßig gefärbte Coccobacillen, während die Bacillen viel seltener vorkommen. Manchmal tragen beide Formen an einem Ende eine Scharte (Fig. 5 der Zeichnung). Diese



Gezeichnet von dem Verfasser. 1000fache Vergrößerung.

1 4-tägige Kultur von der Oberfläche des Agars. 2 Dieselbe aus der Tiefe. 3 1-tägige Anaërobenkultur in hohem Agar. 4 5-tägige Kultur von Agar in Kohlensäureatmosphäre. 5 2-tägige Kultur von 2 Proz. kochsalzhaltigem Agar in Kohlensäureatmosphäre.

Die Scharten am Ende der Mikroben sind gut bemerkbar in den Formen 1, 4 und teilweise (je eine in der Form) 2 und 5.

1) Für diese Versuche benutzte ich 2 1/2-proz. Agar anstatt des gewöhnlichen 1 1/2-proz., um die Kultur bequemer abwaschen zu können.

Formen lassen sich nie bipolar färben. Späterhin sind sie meistens keiner Veränderung der Form unterworfen.

Diese Formen sind ähnlich den Involutionsformen, welche Maassen (12) bei 37° C mit 3 Proz. Kochsalz gezüchtet hatte, doch sind die letzteren größer und wechseln mit birnenähnlichen Formen ab. Maassen hat solche, auf Agar mit 1,2-proz. Chlorlithium gezüchtete Kulturen auf die Virulenz hin untersucht und einen vollen Verlust derselben für Ratten und Meerschweinchen konstatiert. Dagegen haben meine Untersuchungen von Agarkulturen mit 2 Proz. Kochsalz in Kohlensäureatmosphäre eine unbedeutende Verminderung der Virulenz gezeigt. Doch wurde ein Meerschweinchen in 3 Tagen von solch einer Kultur getötet, wenn sie in einer Dosis von $\frac{1}{250}$ der Oese unter die Haut injiziert wurde; von der entsprechenden auf gewöhnlichem Agar gezüchteten Kultur brauchte man dagegen $\frac{1}{1000}$ — $\frac{1}{500}$ der Oese.

Die Stärke des Giftes einer solchen Kultur ist sogar kaum vermindert. Kulturen, die man bei 60° C im Laufe 1 Stunde tötete und nachher pulverisierte, richteten Mäuse zu Grunde, wenn sie ihnen in einer Dosis von 0,001 in den Bauch injiziert wurden, ebenso wie auch die gewöhnlichen Kulturen.

Wenn wir alles Angeführte über diese besondere Kultur zusammenfassen, dann finden wir wohl keine Gründe, um dieselbe als echt pathologisch zu behandeln. Die plumpen Mikroben sind im Wachsen aufgehalten worden. Sie sind für uns deswegen interessant, weil sie nie bipolar gefärbt werden können.

Diese Form der Pestmikroben hat mich in meiner Annahme unterstützt, daß die bipolare Färbung mit der Struktur der Mikroben im Zusammenhang stehe, nicht aber von der Kunst des Präparators abhängen oder nach Belieben erreicht werden könne.

Wenn wir den Versuch machen wollten, sich gut bipolar färbende Mikroben z. B. aus dem Blute zu überfärben, wenn auch die Präparate unvorsichtig und ungeschickt behandelt, mit der Loefflerschen Beize fixiert und mit erwärmter Farbe gefärbt werden, so bekommen wir doch gute bipolare Färbung.

Auch die Scharten in den an der Oberfläche gewonnenen Formen bleiben bei Anwendung der gröberen Art der Fixierung und Färbung doch gut bemerkbar. Diese Resultate beweisen, daß die Scharten wirkliche Substanzverluste sind, während der mittlere ungefärbte Teil des Mikroben eine echte Vakuole ist.

Schon Albrecht und Ghon (8) haben vorausgesetzt, daß die ungefärbten bläschenähnlichen Teile am Ende des Mikroben oder die ungefärbten Mittelstücke am wahrscheinlichsten Vakuolen seien.

An den von mir erzeugten Formen des Wachsens auf gemeinem Agar in Kohlensäureatmosphäre, wo sich die gewöhnliche Anordnung der Polfärbung (und zwar die Färbung der kleineren Endstücke bei größerem ungefärbten Mittelstücke) im umgekehrten Sinne verändert (d. h. eine kleinere runde, ungefärbte Stelle in der Mitte und gut gefärbte Endstücke, die den größten Teil des Mikroben einnehmen), fällt es entschieden auf, daß die ungefärbten Teile Vakuolen sind.

Die Mikrobenformen mit ungefärbtem, bläschenähnlichen Endteile entsprechen vollkommen den Formen, wo dieses Bläschen fehlt, der Mikrobenleib aber am Ende scharf abgeschnitten oder sogar mit einer Scharte versehen erscheint. Bei der Zubereitung eines Präparates nach der gewöhnlichen Methode mittels destillierten Wassers fällt der bläschen-

ähnliche Teil ab, und wenn wir eine Form zu erzeugen wünschen, welche dieses Endbläschen deutlich zeigt, so müssen wir ein Klatschpräparat zubereiten, indem wir das Glas mit Eiweißflüssigkeit oder Blutserum bestreichen. Werden die Präparate nach der gewöhnlichen Methode zubereitet, so erscheinen solche Formen nur beim Wachsen in Kohlensäureatmosphäre und auf trockenem oder kochsalzhaltigem Agar. In diesen Fällen wird der Mikrobe größer, die Umhüllung dicker und haftet fester an dem Mikrobenleib.

Indem wir die Kultur mittels Blutserum oder einer eiweißhaltigen Flüssigkeit von der Oberfläche des Agars abwaschen, bekommen wir Formen, welche bei der gewöhnlichen Methode nicht beobachtet werden, nämlich große, gut bipolar gefärbte Bacillen, wie sie im Blute vorkommen; öfters erscheinen sie in Ketten, welche übrigens manchmal auch bei der gewöhnlichen Methode der Zubereitung der Präparate beobachtet wurden [Abel (13), Kasansky (1)]. Fragmente, welche von Albrecht und Ghon (8) erwähnt und einer schlechten Fixierungsmethode zugeschrieben wurden, erhalten wir viel seltener. Dieselben erweisen sich als gut ineinander passend und bilden in dieser Zusammenstellung gut bipolare Formen. Diese Formen zerfallen entweder von selbst oder infolge der Zubereitung des Präparates durch destilliertes Wasser.

Alle diese Formen lassen sich, von meinem Standpunkte aus betrachtet, leicht erklären: Die schlechte Färbung des Mittelstückes des Mikrobenleibes ist eine Folge davon, daß ein Teil des Leibes in eine halbflüssige Masse umgewandelt wurde, während der ganz ungefärbte Teil das Resultat einer vollkommenen Vakuolisierung ist. Die ersteren Formen, welche mit Recht Formen mit relativer bipolarer Färbung genannt werden können, sind dieselben, bei denen die Fixierungs- und Färbungsmethode einen Einfluß auf das mikroskopische Bild ausübt; diese Formen können überfärbt werden, ohne einen Unterschied in der Färbung zu offenbaren.

Ist der Inhalt vom Mittelstücke des Mikrobenleibes verschwunden, so bleibt kein Material für die Färbung übrig, was den Formen mit absoluter bipolarer Färbung entspricht, die nicht schwer zu erhalten sind.

Wir entsinnen uns der besseren Färbung der bipolar färbenden und Scharfen tragenden Formen und Fragmente. Wahrscheinlich ist das das Resultat eines Verdickens, einer Verkürzung des Plasmas. Wenn wir die Möglichkeit einer Verkürzung zugeben, so stimmt das mit der Erklärung überein, welche ich für die bipolare Färbung und das Erscheinen der Bläschen und Scharfen gefunden habe. Das verkürzte Plasma scheidet den Zellensaft aus, der zeitweise dasselbe durchtränkt hatte, dann aber frei wurde und eine Vakuole bildete.

Der ausgeschiedene Zellensaft wird mit der Zeit frei. Dies ist meiner Ansicht nach der klebrige Stoff, welcher der Kultur die charakteristische Zähigkeit verleiht, und welcher nicht selten beim Färben mittels Fuchsin als formlose, rote Flecken erscheint.

Diese Erklärung macht die Besonderheit der Kultur verständlich, welche von mir durch die Züchtung auf 2-proz. salzhaltigem Agar in Kohlensäureatmosphäre erhalten wurde. Diese Kultur wächst, wie oben gesagt wurde, als feine, trockene Schicht, welche keinen Klebstoff enthält, und wird von der Oberfläche des Agars mittels bloßen Darüberspülens von Wasser oder Blutserum abgewaschen, wobei sich die Schicht in trockenen Häutchen ablöst. Das sind eben die Mikrobenformen,

welche sich nie bipolar färben lassen und sehr selten winzige Scharten an dem Ende tragen.

Die klebrige Substanz, welche von dem Mikroben abgesondert wird, ist augenscheinlich dieselbe, welche unter eigentümlichen Umständen den Mikroben umgibt und eine Umhüllung bildet, deren Färbung sehr selten gelingt. Gabritschewsky (14) wenigstens hat die Bildung der von ihm gefärbten Hülle um die Pestmikroben gerade durch eine solche Ausscheidung eines schleimigen Stoffes erklärt.

Auch Maassen (12) spricht von einer Erscheinung, die an eine Hülle erinnert, und erklärt ihre Bildung durch das Schleimigwerden der äußeren Teile des Mikroben unter der Einwirkung von Lithionsalzen.

Um eine objektive Bestätigung meiner Meinung über das Wesen der bipolaren Färbung zu erhalten, studierte ich stündlich die Veränderungen des Mikroben im Blute von Meerschweinchen, die soeben der Pest erlegen waren. Zu dem Zwecke tat ich ein paar Tropfen des Blutes mit Bouillon in eine Glaskapillare. In einem Falle, wo das Blut fast ausnahmslos bipolar gefärbte Mikroben zeigte, fehlten in $3\frac{1}{2}$ Stunden solche Formen, aber man sah Stäbchen mit ungefärbten Stellen — Vakuolen; nach $1\frac{1}{2}$ Stunden nahmen die Mikroben in der Länge zu, trugen aber noch die Vakuolen. Solche Veränderungen des Mikroben erinnern stark an die Formen, welche auf gewöhnlichem Agar in Kohlensäureatmosphäre gezüchtet werden.

In einem anderen Versuche wurde das Blut in eine Glaskapillare ohne Bouillon getan. Nachdem es 48 Stunden bei 23° C im Thermostaten gestanden hatte, herrschten darin bipolar gefärbte Mikroben vor. Nach 5 Tagen enthielt es keine bipolaren Formen mehr, sondern nur lange, gleichmäßig gefärbte oder mit Endscharten versehene Stäbchen. Ebenso wurden auch bei anderen ähnlichen Versuchen bald vorherrschend gut bipolar gefärbte, bald ungefärbte Formen beobachtet.

Die Resultate entsprechen vollkommen der Erklärung, welche ich der bipolaren Färbung, als dem Ausdruck einer echten zeitweisen Vakuolisierung, gebe.

Ueber das Wesen der letzteren kann man bloß mehr oder weniger wahrscheinliche Vermutungen aufstellen.

Wollen wir nochmals in folgendem das Ergebnis der Untersuchungen zusammenfassen:

Die Vakuolisierung erwies sich stark vermindert in den Mikroben der Kultur, welche in Kohlensäureatmosphäre erzeugt wurde, die nach den Angaben der Physiologie den Stoffwechsel der lebendigen Zelle unterdrückt. Die Vakuolisierung fehlt vollkommen bei einer noch schlechteren Bedingung (salzhaltiges Agar in Kohlensäureatmosphäre). Dagegen wird sie unter dem Einfluß des Sauerstoffes noch verstärkt.

Es scheint mir ganz logisch, diese Fakten zu vereinigen und sie als Ursache und Folge zu betrachten. Die Vakuolisierung des Mikroben ist eine Folge des Stoffwechsels. Je stärker der Stoffwechsel ist, desto stärker ist auch die Vakuolisierung, je schwächer der Stoffwechsel ist, desto schwächer ist die Vakuolisierung; ist der Stoffwechsel ganz unterdrückt, so gibts keine Vakuolisierung.

Zwischen den Exkreten des Mikrobenleibes sind wahrscheinlich auch Toxine vorhanden. Diese Vermutung widerspricht nicht der Folgerung Markls (15), welcher meint, daß Toxine teils Produkte des Stoffwechsels seien. Jedenfalls wird die Tatsache der allmählichen Verstärkung des

Giftes in der flüssigen Kultur begreiflich, sobald wir angenommen haben, daß die Toxinbildung in fester Verbindung mit dem Stoffwechsel steht.

Die Methode Markls (15), die Gifthaligkeit der Bouillonkultur durch die Züchtung in einer dünnen Schicht bei reichlichem Zutritt des Sauerstoffes zu vergrößern, stimmt ganz gut mit meinen Untersuchungen des Einflusses überein, welchen der Sauerstoff auf das Wachstum des Pestmikroben ausübt. Wir haben oben gesagt, daß die Vermehrung der Mikroben unter diesen Bedingungen schneller vor sich geht, außerdem erscheint auf dem Agar, ebenso wie auch im Häutchen der Bouillon, die größte Zahl der Formen, welche sich durch die Trennung der bipolaren Coccobacillen bilden. Diese Trennung befördert auch eine schnellere Ausscheidung der Toxine.

Die allmähliche Auflösung der Toxine in dem flüssigen Nährboden hat nichts mit der Tatsache der Toxinhaltigkeit des Mikrobenleibes selbst zu tun. Wir haben nachgewiesen, daß der Unterschied zwischen der Kultur, welche sich gar nicht bipolar färben läßt, und der gewöhnlichen sich bipolar färbenden in Bezug auf die Gifthaligkeit nicht groß ist.

Die bipolare Färbung steht in einer gewissen Beziehung zu der Virulenz des Mikroben; die sich bipolar nicht färbende Kultur ist weniger virulent als die gewöhnliche, obgleich der Unterschied nicht bedeutend ist. Dagegen ist die Virulenz der gut bipolaren Oberflächenkultur größer.

Da jede Kultur aus sich bipolar färbenden und nicht färbenden Formen besteht und diese Beschaffenheit nur ein gewisses Stadium der Entwicklung des Mikroben anzeigt, hat diese verschiedenartige Färbung keine große praktische Bedeutung. Man kann die Virulenz einer Kultur etwas vergrößern, indem man sie unter Bedingungen züchtet, welche auf einmal mehr bipolare Formen ergeben, z. B. bei reichlichem Zutritt des Sauerstoffes.

Die Entscheidung der Frage über die bipolare Färbung hat theoretisches Interesse.

Fischer (16) erklärte solche Färbung (er arbeitete mit anderen Mikroben — *Bac. coli, typhi*) durch die Lösung des Bakterienplasmas mittels osmotischer Strömungen, welche bei der Vorbereitung der Präparate entstehen (Präparationsplasmolyse). Dementsprechend gibt er eine Methode an, um solche Formen zu erhalten, indem man sie mehrere Minuten lang mit einer Chlornatriumlösung mischt.

Diese Methode ergab aber kein Resultat, wenigstens nicht bei meiner aus gleichmäßig gefärbten Mikroben bestehenden Kultur auf salzhaltigem Agar in Kohlensäureatmosphäre.

Als Beweis dafür, daß die bipolare Färbung keine postmortale Erscheinung ist, dient meine Beobachtung der lebendigen Mikroben im hängenden Tropfen. An den Mikroben ist meistens eine Andeutung von bipolarer Verteilung des Plasmas zu sehen. Die Endteile des Mikroben zeichnen sich von dem Mittelstücke durch eine Strahlenbrechung aus, während der mittlere Teil des Mikroben keinen Glanz hat.

Die bipolare Färbung ist wirklich das Resultat einer Plasmolyse, aber, wie wir gesehen haben, einer physiologischen.

Literatur.

- 1) Kasansky, Untersuchungen über die Beulenpest. [Russisch.]
- 2) Lowson, zitiert nach Kasansky.
- 3) Kriwoschein und Fuhrmann, ebenso zitiert nach Kasansky.
- 4) Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte. Bd. XVI. 1899.
- 5) Zettnoff, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXI. 1896.
- 6) Klein, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXI.
- 7) Kolle, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXXVI. 1901.
- 8) Abrecht und Ghon, Ueber die Beulenpest in Bombay. 1897.
- 9) Berestneff, Archiv von Podwissotsky. 1902. [Russisch.]
- 10) Spillmann, Gesammelte Arbeiten von Prof. Nencki. Bd. I. 1905.
- 11) Hesse, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXV.
- 12) Maassen, Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. XXI. 1904.
- 13) Abel, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXI.
- 14) Gabritschewsky, Archiv von Podwissotsky. Bd. II. 1896. [Russisch.]
- 15) Markl, Centralbl. f. Bakt. Bd. XXIV. 1898. No. 18, 19, 20; auch Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXXVII. 1901.
- 16) Fischer, Jahrb. f. wiss. Botanik. Bd. XXXII. 1894.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde“ richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Inhalt.

- | | |
|--|--|
| <p>Bail, Oskar und Weil, Edmund, Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte. (Forts.), p. 241.</p> <p>Ballner, Franz, Untersuchungen über die Aggressivwirkung des <i>Bacillus pneumoniae</i> Friedländer, p. 247.</p> <p>Bosc, F. J., Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires). IV. La Syphilis. (Forts.), p. 215.</p> <p>Galli-Valerio, Bruno, Recherches expérimentales sur la rage des rats avec observations sur la rage du surmulot et du campagnol, p. 203.</p> <p>Karwacki, Leon und Benni, Witold, Ueber die quantitativen Verhältnisse bei der Agglutination der Tuberkelbacillen, p. 252.</p> <p>Királyi, Géza, Ueber den Wert der Malachitgrünnährböden zur Differenzierung der Typhus- und Colibacillen, p. 276.</p> <p>Klimenko, W. N., <i>Bacillus flavo-aurantiacus sporogenes</i> (nov. spec.) aus dem „anti-syphilitischen Serum de Lisle“, p. 221.</p> <p>Levy, E., Blumenthal, Franz, Marzer, A., Abtötung und Abschwächung von Mikroorganismen durch chemisch indifferente Körper, p. 265.</p> | <p>Lädke, H., Beiträge zur Kenntnis der Hämagglutinine. (Schluß), p. 255.</p> <p>Pricolo, Antoine, Le trypanosome de la souris, p. 231.</p> <p>Siegel, J., Zur Kritik der bisherigen Cytorrhysesarbeiten. (Forts.), p. 225.</p> <p>Stansiale, Rodolfo, Die Bakterien der Harnröhre unter normalen Verhältnissen und bei Gonorrhöe. (Forts.), p. 209.</p> <p>Tanaka, Katsuke, Ueber meine japanische Kedani-Krankheit. (Forts.), p. 235.</p> <p>Tomarkin, E., Ueber einen Desinfektionsversuch mittelst des Flüggeschen Formaldehydapparates. (Schluß), p. 270.</p> <p>Weleminsky, F., Ueber Züchtung von Mikroorganismen in strömenden Nährböden, p. 280.</p> <p>van Westenrijk, W., Ueber die bipolare Färbung der Pestmikroben. (Schluß), p. 283.</p> <p>Wund, Martin, Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterien species. (Forts.), p. 193.</p> |
|--|--|

Nachdruck verboten.

Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterienspecies.

[Aus dem Botanischen Institute der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Arthur Meyer.]

Von **Martin Wund.**

Mit 4 Figuren.

(Fortsetzung.)

Nachdem man aus der obigen Formel das Luftvolumen des Apparates gefunden hat, berechnet man aus demselben durch Multiplikation mit $\frac{20 \cdot 93}{100}$ das in diesem Luftquantum enthaltene Sauerstoffvolumen. Es berechnet sich also die in dem Apparate enthaltene Menge Sauerstoffgas bei 0° und einem Drucke von 1000 mm nach der Formel:

$$V_0 = \frac{(v_1 - q h_1 + m)(b - h - Wt)}{(t + at) \cdot 100\,000} \cdot 20,93.$$

Bei der Berechnung der direkt durch Auspumpen zu gewinnenden Sauerstoffkonzentration kommt als größere Fehlerquelle wohl die Unsicherheit der Berechnung des Volumens des die Kaliflasche etc. enthaltenden Apparates in Betracht, weniger die Ungenauigkeit, welche die Ablesung des Gefäßbarometers mit sich bringen kann. Bei der Verdünnungsmethode aber spielt letzteres schon eine größere Rolle, da wiederholte Ablesung nötig ist, mehr aber ist die Gefahr der Verunreinigung des Wasserstoffs mit Sauerstoff im Entwicklungsapparate und den Waschflaschen, sowie auch durch Diffusion des Sauerstoffs durch die vielfach vorkommenden Verschlüsse des Apparates selbst vorhanden.

Chudjakows (1896) in Pfeffers Institute benutzte Methode kenne ich nicht genauer. Rothert sagt im Referate: Im ersten Kapitel beschreibt Verfasser seine Vorrichtung, welche es ermöglichte, zahlreiche Kulturen gleichzeitig im Vakuum zu halten. Dieselbe bestand im wesentlichen in einer geräumigen tubulierten Glasglocke, die luftdicht auf eine Glasplatte aufgesetzt wurde und mittels Wasserluftpumpe evakuiert werden konnte. Um die Luft möglichst vollständig auch aus den Nährsubstraten zu entfernen, wurde der ganze Apparat während des Auspumpens auf 40° erwärmt, wobei Nährlösungen und Gelatine im Vakuum sieden. Weiter wird ein Verfahren beschrieben, um neue Kulturen mit lebensfähigen Kulturen zu infizieren, ohne dieselben während der Uebertragung der Einwirkung der Luft auszusetzen.

Matzuschita (1902) benutzte einen Apparat, der im Prinzip dem Wieters gleich, scheint aber auf die Dichtung des Apparates wenig Sorgfalt verwandt zu haben, da er den Wasserabschluß wegläßt und nur von einem Verschuß durch einen doppelt durchbohrten Gummistopfen spricht.

Dude (1903), dessen Arbeit eigentlich nicht hierher gehört, weil er nur Pilze und höhere Pflanzen untersuchte, benutzte einen ganz ähnlichen Apparat (p. 216) wie Wieler.

Auch von Porodko (1905, p. 54) gilt dasselbe. Porodko sagt darüber folgendes: „Die eben geimpften Röhrchen wurden auf eine feingeschliffene Glasplatte gebracht und mit einer dickwandigen, tubulierten Glasglocke bedeckt. Der ebenfalls gut geschliffene Rand der Glocke wurde mit Pumpenfett bestrichen und fest an die Glasplatte angepreßt. Um völligen Luftabschluß zu sichern, habe ich den unteren Teil des auf diese Weise beschickten Apparates in der Regel unter Wasser getaucht. Die tubulierte Oeffnung der Glocke wurde mit einem Gummistopfen verschlossen, der mit einem rechtwinklig gebogenen Glasrohr versehen war. Das Ende dieses Rohres wurde mittelst Gummischläuchen und zwei T-Stücken mit Wasserstoffapparat, Quecksilbermanometer und Wasserluftpumpe verbunden. Die Abbildung und Beschreibung des nach dem Döbereinerschen Prinzip konstruierten Wasserstoffentwicklungsapparates ist bei Pfeffer (Tübing. Untersuchungen, 1885. Bd. I. p. 637) zu finden. Der Wasserstoff, aus Zink und Schwefelsäure dargestellt, hatte, bevor er in den Apparat mit den Kulturen gelangte, zwei U-Röhren mit KMnO_4 und Alkali langsam zu passieren. Um die Luftdiffusion möglichst zu eliminieren, wurden die beiden U-Rohre unter Wasser gebracht, die Oberfläche der Schwefelsäure im Wasserstoffentwicklungsapparat aber mit einer ca. 1 cm hohen Schicht Paraffinöl bedeckt. Durch die Wasserluftpumpe wurde es ermöglicht, sowohl den Inhalt des Apparates mit den Kulturen, als auch den der beiden U-Rohre binnen kurzem auf 2–3 mm zu evakuieren. Nachdem der gewünschte Grad der Evakuierung erreicht worden war, stellte ich mittels Quetschhahnes die Pumpe ab und setzte dann den Wasserstoff- (resp. Sauerstoff-) Apparat vorsichtig in Gang. Das allmähliche Fallen der Quecksilbersäule des Manometers zeigte den Moment an, wann der Druck der Wasserstoffatmosphäre im Rezipient mit den Kulturen dem der Luft gleich war. Dann wurde der Wasserstoffapparat abgestellt. Dieses aus Evakuierung und Wasserstoffzufüllen bestehende Verfahren wurde in der Regel einige Male wiederholt. Dann wurde der Apparat mit den Kulturen mittels Schraubenquetschhahnes abgeschlossen und im Wärmezimmer bei 26–28° C stehen gelassen. Es sei noch bemerkt, daß für hinreichende Feuchtigkeit des Rezipientenraumes stets gesorgt wurde. Nach dem Abschluß des Versuches analysierte ich, um sicher zu sein, daß der Apparat dicht gehalten hatte, das in diesem befindliche Gas. Selbstverständlich konnte ich niemals irgendwelche — wenigstens mit der Hempelschen Methode — nachweisbare Spuren von Sauerstoff konstatieren. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabellen niedergelegt. Die Anordnung derselben ist schon oben beschrieben.“ Demnach glaubt Herr Professor Meyer aus der Tatsache, daß Porodko das Minimum von *Bac. subtilis* zwischen 0–0,0022 mg Sauerstoff (im Liter) liegend fand, während wir ähnlich wie Chudjakow das Minimum zwischen 3–4,3 mg liegend fanden, schließen zu dürfen, daß aus den bei Wieters Methode erwähnten Gründen die Wasserstoffatmosphäre Porodkos mehr Sauerstoff enthielt, als Porodko annahm; alle Angaben Porodkos über Sauerstoffminima wären danach mit Vorsicht aufzunehmen.

Der von mir benutzte Apparat ist von Herrn Professor Arthur Meyer konstruiert und im Centralblatt für Bakteriologie (1905. Abt. II. Bd. XV. p. 337) genau beschrieben worden. Ich verweise auf diese Abhandlung.

Als Behälter, in welchem die verdünnte Luft auf die Bakterien einwirkt, diente also das sogenannte „Kulturvakuum“, ein gläserner Ex-

sikkator (Fig. 2) von 11 cm lichter Weite und 15 cm lichter Höhe, ungefähr 1300 ccm Luft fassend. Gefäß und Deckel besitzen einen 4 cm breiten, plangeschliffenen Rand. Zur Messung der Drucke dient ein kleines, an einem Stativ hängendes (siehe die Figur 2) abgekürztes Barometer. Es mißt ungefähr noch 95 mm Druck, kann also ungefähr noch 22–30 mg Sauerstoff im Liter anzeigen. Das Thermometer reicht von 11–45° C. Zum Evakuieren benutzte ich die Geryk-Luftpumpe (Fleuss' Patent; zweistiefelige Reihenpumpe, Duplex A von Arthur Pfeiffer in Wetzlar.) Die Berechnung des Gehaltes eines Liters der im Kulturvakuum befindlichen Luft an Grammen Sauerstoff geschah in folgender Weise:



Fig. 2. Kulturvakuum nach Arthur Meyer.

Wir verwandten für die Berechnung folgende Zahlen und Zeichen:

- 20,9 = Gehalt der atmosphärischen Luft an Sauerstoff in Volumenprozenten.
- 1,4292 = Gewicht von 1 l Sauerstoff bei 0° C und 760 mm Quecksilberdruck in Grammen, für die geographische Breite 45°.
- e = Tension des gesättigten Wasserdampfes¹⁾ bei der Temperatur t, ausgedrückt in Quecksilberhöhen bei 0°, in 45° geographischer Breite und im Meeresniveau.
- t = Temperatur des Gasgemisches im Kulturvakuum zur Zeit der Ablesung des Druckes p.
- p = Druck der im Kulturvakuum befindlichen Luft in Millimeter Quecksilber.
- 273° = absoluter Nullpunkt.

Die Formel für die Berechnung ist die folgende:

$$\frac{20,9}{100} \cdot \frac{273 + 0}{273 + t} \cdot \frac{p - e}{760} \cdot 1,4292$$

Für das folgende Beispiel würde sich also die Berechnung so gestalten:

$$\begin{aligned} t &= 17^\circ \\ e &= 14,395 \text{ (nach der Tabelle in Landolt und Börnstein)} \\ p &= 33 \text{ mm} \\ p - e &= 18,695 \text{ mm} \end{aligned}$$

$$\frac{20,9}{100} \cdot \frac{273 + 0}{273 + 17} \cdot \frac{18,6}{760} \cdot 1,429$$

$$\begin{aligned} &0,209 \cdot 0,94 \cdot 0,0244 \cdot 1,429 \\ &0,00685 \text{ g Sauerstoff im Liter} \\ &6,85 \text{ mg Sauerstoff im Liter} \end{aligned}$$

Bei gegebenem Gehalt an Milligramm Sauerstoff im Liter läßt sich der diesem Gehalte entsprechende Druck im Kulturvakuum berechnen nach der Formel:

$$p = e + \frac{y \cdot 100 \cdot 760}{1,429 \cdot 20,9 \cdot 273} \cdot 273 + t$$

- p = Druck im Kulturvakuum.
- e = Tension des Wasserdampfes bei t°.
- y = gegebener Gehalt an Grammen Sauerstoff.
- t = Temperatur des Gasgemisches im Kulturvakuum

Nach diesen Formeln sind die folgenden Zahlen berechnet.

1) Aus Landolt und Börnstein, Physik. chem. Tabellen, 2. Aufl., entnommen.

Tabelle.

Gehalt eines Liters mit Wasserdampf gesättigter, verdünnter Luft an Sauerstoff in mg	Temperatur					
	17°	18°	19°	20°	21°	28°
	mm	mm	mm	mm	mm	mm = Druck
0,10	14,66	15,60	16,59	17,64	18,73	28,34
0,70	16,28	17,29	18,2	19,31	20,42	30,06
1,0	17,09	18,04	19,03	20,09	21,20	30,80
1,33	18,0	18,93	19,77	20,99	22,11	31,79
2,0	19,8	20,7	21,7	22,82	23,94	33,67
3,0	22,5	23,46	24,48	25,55	26,68	36,47
4,29	26	26,96	27,98	29,07	30,22	40,09
6,36	33,0	33,93	34,98	35,09	37,26	47,31
9,44	40	40,93	42	43,14	44,33	54,55
11,32	45	46,03	47,12	48,67	49,48	59,82

Diese Zahlen wurden bei den mittels des Kulturvakuum ausgeführten Versuchen benutzt, wenn es sich darum handelte, bei den verschiedenen Temperaturen dieselbe Verdünnung im Vakuum herzustellen.

Sollte nun das Minimum von einigen der Species bestimmt werden, so wurden eine Anzahl der Agarröhrchen mit den Sporen der Species geimpft und in der Regel je ein Röhrchen für jede Species in das Kulturvakuum gestellt. Nach dem Auspumpen bis auf den berechneten Quecksilberdruck (bei genauer Beachtung der Temperatur, welche das Thermometer im Kulturraum zeigte) wurde der Hahn des Apparates geschlossen und der Apparat bei Zimmertemperatur beiseite gestellt. Während der Versuchsdauer wurden die Maxima und Minima der Temperatur des Raumes morgens und abends an einem Sixtschen Thermometer abgelesen, welcher neben dem Apparate stand. Ungefähr nach je 2—3 Tagen wurde das Kulturvakuum geöffnet und wurden die Agarröhrchen sämtlich auf das Verhalten der Morphoden der Species stets mikroskopisch untersucht.

Die Kulturen wurden, wie gesagt, ungefähr alle 2 Tage einer schnell erfolgenden Druckänderung ausgesetzt, indem sie aus dem Kulturvakuum etwa 1 Stunde entfernt und in Luft untersucht wurden.

Von wesentlichem Einfluß auf die Resultate wird nach Meinung des Herrn Professor Meyer dieses Verfahren nicht gewesen sein. In einigen Fällen könnte es vielleicht dazu geführt haben, daß die Minima der Sauerstoffkonzentration etwas nach oben verschoben worden sind, da die Sporen, eventuell die Oidien, die bessere Sauerstoffkonzentration von Zeit zu Zeit genießen konnten. Vorzüglich für die Sporen wird das aber, wie gesagt, kaum von Belang gewesen sein. Eine wesentliche Schädigung der in Flüssigkeit liegen Sporen durch den schnellen Druckwechsel möchte Herr Professor Meyer auch nicht annehmen. Da jedoch Jentys (1886 bis 1888. p. 455 u. 450) einen solchen Einfluß des Druckwechsels bei *Phycomyces* beobachtet haben will, würde Herr Prof. Meyer den Versuch gelegentlich machen lassen, das Minimum einer Species ganz genau ohne Wirkung eines Druckwechsels und unter fortgesetzter Wirkung eines Druckes zu bestimmen. Aufgefallen ist uns eine schädigende Wirkung der Konzentrations- und Druckwechsel nicht.

Bezüglich des Sauerstoffverbrauchs im Kulturvakuum durch die wachsenden Oidien ist zu beachten, daß die Kolonien selten kräftig wurden und das Auspumpen genügend oft vorgenommen wurde.

Die Keimung der Sporen wurde als erfolgt angesehen, wenn auch nur einige Exemplare keimten. Die Sporenbildung wurde nach zwei

Stadien beurteilt: 1) wurde nachgesehen, wann die erste fertige Sporenanlage in einem Sporangium der mikroskopischen Präparate zu sehen war; 2) wurde nach der ersten freien Spore gesucht. Diese Angaben beziehen sich also immer auf die Entstehung der betreffenden Morphoden bei denjenigen Varianten der Species, welche bei dem betreffenden Drucke am leichtesten die betreffenden Morphoden erzeugten. Makroskopisch wurde nur die Entstehung einer gerade mit bloßen Augen erkennbaren Entwicklung der Kultur festgestellt. Diese Feststellung ist selbstverständlich die unsicherste von allen.

In den Angaben über die ersten und letzten Versuche finden sich auch Notizen über die Reservestoffe etc., die leider, aus Mangel an Zeit, bei einigen mittleren Versuchen ausgelassen wurden.

Gleichzeitig mit dem Einsetzen der geimpften Agarröhrchen in das Kulturvakuum wurden ebensoviele in gleicher Weise und mit demselben Materiale geimpfte Agarröhrchen neben das Kulturvakuum in Luft gestellt, so daß sich die Kulturen unter ähnlichen Temperaturverhältnissen in Luft entwickeln konnten. Anfangs habe ich nicht genügend darauf geachtet, daß der Agar von ganz der gleichen Portion stammte, später ist dies geschehen. Es ist dieser Punkt deshalb sehr wichtig, weil diese Kontrollröhrchen als Maßstab für die durch die niedrige Sauerstoffkonzentration bedingte Verzögerung der Entwicklung der Kulturen im Kulturvakuum dienen sollten.

Ueber die Temperatur, bei welcher die Kulturen gehalten wurden, ist noch zu bemerken, daß uns leider ein Zimmer mit konstanter Temperatur noch fehlte, und die Temperatur Schwankungen zeigte, die in einzelnen Fällen für die Richtigkeit der Bestimmung der Optima verhängnisvoll werden konnten. Weicht nämlich die Temperatur, bei welcher sich die Kontrollkulturen in Luft entwickeln, wesentlich von der ab, welche auf die Species während der länger dauernden Entwicklung in höherer oder niedriger Sauerstoffkonzentration einwirkte, so muß der Quotient unrichtig werden, weil die beiden Entwicklungszeiten nicht korrekt vergleichbar sind. Im allgemeinen waren die Temperaturen genügend konstant; wir haben jedoch stets die Tabellen über die beobachteten Temperaturen zur Kontrolle hinzugefügt.

Für die Feststellung der Optimas eignete sich am besten die Sporenbildung, weil sie in Luft relativ lange Zeit braucht, so daß bei ihr die Temperaturschwankungen am wenigsten in Betracht kommen. Jedoch beziehen sich die beschriebenen Angaben über $\frac{V}{L}$ in den folgenden Tabellen auf die Keimungszeit, die in Bezug auf die Leichtigkeit der Auffindung des Merkmals einen Vorzug hat. Wären die Versuche bei konstanter Temperatur ausgeführt worden, so würde auch die Sporenkeimung für die Feststellung des Optimums der Species am geeignetsten gewesen sein.

Zur Feststellung des Optimums wurde also nur folgendermaßen verfahren:

Es wurde, wie aus den Tabellen hervorgeht, z. B. die Zeit, welche von der Aussaat bis zur Entstehung der ersten freien Spore in Luft verlief, als 1 gesetzt, die Entwicklungszeit der Sporen im Kulturvakuum damit zahlenmäßig verglichen. In Tabelle IV ist z. B. die erste Sporenkeimung nach 5 Tagen im Kulturvakuum eingetreten, nach 4 Tagen in Luft, das

Verhältnis ist demnach $\frac{5}{4} = 1,2$; in Tabelle III ist die Sporenkeimung

im Kulturvakuum nach 7 Tagen, in Luft nach 8 Tagen, demnach $\frac{7}{8} = 0,8$.

Die Verhältniszahl dient dann zur Aufsuchung des Optimums.

Im Kulturvakuum wurden folgende Versuche bei folgender Sauerstoffkonzentration angestellt:

1) Bei einem Gehalt von 1,33 mg O im Liter mit Wasserdampf gesättigter Luft bei $17^{\circ}\text{C} = 18$ mm Druck.

2) Bei einem Gehalt von 3 mg O im Liter mit Wasserdampf gesättigter Luft bei $17^{\circ}\text{C} = 22$ mm.

3) Bei einem Gehalt von 4,29 mg O im Liter mit Wasserdampf gesättigter Luft bei $17^{\circ}\text{C} = 26$ mm.

4) Bei einem Gehalt von 6,88 mg O im Liter mit Wasserdampf gesättigter Luft bei $17^{\circ}\text{C} = 33$ mm.

5) Bei einem Gehalt von 9,44 mg O im Liter mit Wasserdampf gesättigter Luft bei $17^{\circ}\text{C} = 40$ mm.

6) Bei einem Gehalt von 11,32 mg O im Liter mit Wasserdampf gesättigter Luft bei $17^{\circ}\text{C} = 45$ mm.

A. Versuche mit dem Kultur-Vakuum 1,33 mg bis 11,32 mg.

Versuch I.

1,33 mg Sauerstoff im Liter.

Druck im Kulturvakuum bei $17^{\circ}\text{C} = 18$ mm Quecksilber.

Kulturtemperatur $14-22^{\circ}\text{C}$.

Der Versuch wurde mit allen Species ausgeführt. Bei keiner Species trat innerhalb 14 Tagen im Kulturvakuum Keimung ein.

Alle Species hatten in Luft gekeimt.

Versuch II.

3 mg Sauerstoff im Liter.

Druck im Kulturvakuum bei $17^{\circ} = 22$ mm.

Kulturtemperatur $16-22^{\circ}\text{C}$.

Dauer des Versuchs: Vom 25. Januar bis 20. Februar 1905.

Tabelle für die Temperatur, bei welcher die Kulturen standen:

Datum	Nacht- ¹⁾		Tages- ²⁾		Datum	Nacht- ¹⁾		Tages- ²⁾	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
25. Jan.	16	20	17	22	8. Febr.	16	19	18	22
26. "	15	19	18	21	9. "	15	20	17	21
27. "	16	20	17	20	10. "	16	20	17	22
28. "	16	20	16	20	11. "	15	19	19	22
29. "	Sonntag				12. "	Sonntag			
30. "	15	19	19	22	13. "	15	20	18	20
31. "	16	20	18	21	14. "	16	20	19	22
1. Febr.	16	20	17	20	15. "	17	21	18	20
2. "	15	20	19	21	16. "	15	20	17	20
3. "	17	20	20	22	17. "	16	19	17	20
4. "	16	20	20	22	18. "	17	20	18	22
5. "	Sonntag				19. "	Sonntag			
6. "	15	19	20	22	20. "	15	20	abgebrochen	
7. "	16	19	20	22					

1) Abgelesen morgens 9 Uhr.

2) Abgelesen nachmittags 6 Uhr.

Die fett gedruckten Tage sind die, an welchen die Kulturen zur Untersuchung aus dem Kulturvakuum herausgenommen wurden.

Tabelle I (über die Beobachtungen).

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus alvei</i>	31	8	1	10	3	15	6	20
„ <i>fusiformis</i>	30	0	31	0	1	0	3	0
„ <i>carotarum</i>	29	0	30	0	1	0	3	0
„ <i>silvaticus</i>	28	0	30	0	31	0	1	0
„ <i>tumescens</i>	27	0	28	0	30	0	3	0
„ <i>ruminatus</i>	27	0	28	0	30	0	1	0
„ <i>subtilis</i>	29	6	30	0	3	0	6	0
„ <i>sphaericus</i>	30	8	31	10	3	0	6	0
„ <i>robur</i>	27	0	28	0	30	0	3	0
„ <i>petasites</i>	28	0	30	0	31	0	1	0
„ <i>teres</i>	27	0	28	0	3	0	6	0
„ <i>simplex</i>	27	0	28	0	1	0	3	0
„ <i>cohaerens</i>	27	0	28	0	3	0	6	0
„ <i>graveolens</i>	29	0	30	0	1	0	3	0
„ <i>Ellenbachensis</i>	27	0	28	0	3	0	6	0
„ <i>mycoides</i>	30	0	31	0	3	0	6	0
„ <i>pumilus</i>	31	0	1	0	3	0	6	0
„ <i>megatherium</i>	27	0	28	0	30	0	1	0
„ <i>asterosporus</i>	30	4	31	7	3	0	6	0
„ <i>lactis</i>	27	0	28	0	3	0	6	0
„ <i>lacticola</i>	29	0	30	0	3	0	6	0
„ <i>parvus</i>	29	8	30	10	3	0	6	0

L bedeutet Entwicklung in Luft an dem durch Zahlen angegebenen Tage.

V bedeutet die Entwicklung im Kulturvakuum.

Bacillus asterosporus, *parvus*, *sphaericus* hatten makroskopisch schwachen Belag, *Bac. sphaericus* hatte am Ende mikroskopisch nur Ruhestäbchen, die übrigen lebhafte Schwärmer, *Bac. alvei* als einziger Sporen bildend. Alle Kulturen erholten sich bei Zimmertemperatur und machten dann alle Morphoden durch.

Umgerechnete Tabelle Ia.

In den umgerechneten Tabellen „a“ bedeuten die Zahlen in den Reihen 1—4 die Tage, welche nach der Aussaat der Sporen bis zur ersten Beobachtung der betreffenden Erscheinung verliefen. Da die Beobachtungen an Luft- und Kulturvakuumkulturen höchstens in Zwischenräumen von 3 Tagen, meist aber in Zwischenräumen von 2 Tagen ausgeführt wurden, so werden die Zahlen meist höchstens um 1 Tag zu spät den Eintritt der Erscheinung bezeichnen. Die Reihe $5 \frac{V}{L}$ gibt das früher schon besprochene Verhältnis zwischen der Keimungszeit in Luft (L) und der Keimungszeit im Kulturvakuum (V) an.

Bakterienart	1		2		3		4		5
	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erstefertige Spore		V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
Bacillus alvei	6	14	7	16	9	21	12	26	2,3
„ fusiformis	5	0	6	0	7	0	9	0	
„ carotarium	4	0	5	0	7	0	9	0	
„ silvaticus	3	0	5	0	6	0	7	0	
„ tumescens	2	0	3	0	5	0	9	0	
„ ruminatus	2	0	3	0	5	0	7	0	
„ subtilis	4	0	5	0	9	0	12	0	
„ sphaericus	5	14	6	16	9	0	12	0	2,8
„ robur	2	0	3	0	5	0	9	0	
„ petasites	3	0	5	0	6	0	7	0	
„ teres	2	0	3	0	9	0	12	0	
„ simplex	2	0	3	0	7	0	9	0	
„ cohaerens	2	0	3	0	9	0	12	0	
„ graveolens	4	0	5	0	7	0	9	0	
• „ Ellenbachensis	2	0	3	0	9	0	12	0	
„ mycoides	5	0	6	0	9	0	12	0	
„ pumilus	6	0	7	0	9	0	12	0	
„ megatherium	2	0	3	0	5	0	7	0	
„ asterosporus	5	10	6	13	9	0	12	0	2,0
„ lactis	2	0	3	0	9	0	12	0	
„ lacticola	4	0	5	0	9	0	12	0	
„ parvus	4	14	5	16	9	0	12	0	3,5

Versuch III.

4,29 mg Sauerstoff im Liter.

Druck im Kulturraum bei 17° C = 26 mm.

Kulturtemperatur 14–21° C.

Dauer des Versuchs vom 28. November 1905 bis 6. Januar 1906.

Tage, an denen die Kulturen des Kulturvakuum untersucht wurden und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen:

Datum	Nacht		Tages-		Datum	Nacht-		Tages-	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
28. Nov.		16	17	20	10. Dez.	16	20	17	20
29. „	14	17	18	20	12. „	15	19	18	21
20. „	15	18	18	20	13. „	16	19	17	20
1. Dez.	15	19	18	20	14. „	15	19	18	21
2. „	15	20	18	20	15. „	16	19	17	20
3. „	15	20	18	20	16. „	16	20	18	20
5. „	15	20	18	20	17. „	15	19	18	21
6. „	16	19	18	20	19. „	16	19	17	21
7. „	15	20	18	21	20. „	16	19	18	21
8. „	16	20	18	20	21. „	17	19	18	21
9. „	15	19	18	21					

Die kursiv gedruckten Zahlen bedeuten die Tage, an welchen die Kulturen des Versuchs A herausgenommen wurden.

Die fett gedruckten Zahlen bedeuten die Tage, an welchen die Kulturen des Versuchs B herausgenommen wurden.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Recherches expérimentales sur la rage des rats avec observations sur la rage du surmulot et du campagnol.

[Institut d'hygiène expérimentale et de parasitologie de l'Université de Lausanne.]

2^e mémoire.

Par **Bruno Galli-Valerio.**

Avec 1 figure.

(Schluß.)

Exp. 44: 27 XII. 05. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée d'*Arvicola arvalis* No. 48 (Exp. 33), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 61: 28 XII. Mort à la suite de l'opération.

Exp. 45: 8 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 58 (Exp. 41), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 62: Mort à la suite de l'opération.

Frottant le virus sur la peau rasée:

Le rat noir No. 63: 23 I. Matin. Démarche incertaine. Mort à midi (voir Exp. 50).

9 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 58 (Exp. 41), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 64: 16 I. Matin. Excité. Court dans le bocal. Ne mord pas. 17 I. Idem. 18 I. Mort la nuit du 17 au 18 I. (voir Exp. 48).

Le rat noir No. 65: 15 I. Matin. Excité. Saute et crie dans le bocal, mais ne mord pas. 16 I. Complètement paralysé. Mort dans l'après-midi (voir Exp. 47).

Exp. 46: 5 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 60 (Exp. 43), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 66 (déjà inoculé le 6 XII. 05, avec virus gardé en glycérine depuis le 23 mars 1905). 24 I. Matin. Démarche incertaine. Paralysé dans l'après-midi. 25 I. Mort la nuit du 24 au 25 I.

Exp. 47: 16 I. 06. 4^h après-midi. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 65 (Exp. 45), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 67: 24 I. Matin. Excité. 25 I. Mouvements incoordonnés. 26 I. Paralysé, meurt dans l'après-midi (voir Exp. 52).

Exp. 48: 18 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 64 (Exp. 45), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 68: 23 I. Matin. Très excité. Saute dans le bocal. Mord une baguette qu'on lui présente. 24 I. Idem. 25 I. Parèse. 26 I. Paralysé. 27 I. Idem, mort dans l'après-midi.

Exp. 49: 20 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 46 (Exp. 32), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 69: Ce rat n'a pas contracté la rage et il a été ultérieurement inoculé (voir Exp. 63).

Exp. 50: 23 I. 06. 3^h 1/2, après-midi. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 63 (Exp. 45), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 70: 21 II. Mouvements incoordonnés. 22 II. Matin. Paralysé. Mort dans l'après-midi.

Exp. 51: 27 I. 06. 2^h après-midi. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 68 (Exp. 48), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 71: 2 II. 06. Parèse. 3 II. Paralysé. Mort dans l'après-midi.

Le rat noir jeune No. 72: 3 II. Matin. Très excité. Se lance dans le bocal et mord une baguette qu'on lui présente. 4 II. Idem. 5. II. Idem. Essaie de mordre, mais ne peut pas y arriver. 6 II. Paralysé. 7 II. Mort la nuit du 6 au 7 II. (voir Exp. 54).

Exp. 52: 26 I. 06. 4^h après-midi. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 67 (Exp. 47), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 73: 2 II. Mouvements incoordonnés. 3 II. Parèse. 4 II. Mort paralysé dans la matinée.

Exp. 53: 30 I. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 50 (Exp. 34), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 74: Ce rat n'a pas présenté de symptômes de rage et il a été ultérieurement inoculé (voir Exp. 63).

Exp. 54: 7 II. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 72 (Exp. 51), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 75: 13 II. Matin. Parèse. 14 II. Paralysé. 15 II. Idem. 16 II. Mort la nuit du 15 au 16 II. (voir Exp. 55).

Le surmulot No. 76: 13 II. Matin. Parèse. 14 II. Matin. Complètement paralysé. Mort à 9^h 1/2 matin (voir Exp. 56).

Exp. 55: 16 II. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 75 (Exp. 54), inoculé:

Dans le cerveau:

Le rat noir No. 77: 23 II. Matin. Très excité. Mord. 24 II. Mort la nuit du 23 au 24 II. (voir Exp. 58).

Dans les muscles de la cuisse:

Arvicola arvalis No. 78: 25. II. Mort tout à coup dans l'après-midi.

Exp. 56: 14 II. 06. 10^h 1/2 matin. Avec émulsion moelle allongée du surmulot No. 76 (Exp. 54), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 79: 21 II. Matin. Paralysé. 22 II. Mort dans la matinée (voir Exp. 57).

Exp. 57: 12 II. 06. 9^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 79 (Exp. 56), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir jeune No. 80: 3 III. Mouvements incoordonnés. Ne mord pas. Mort tout à coup à 7^h du soir (voir Exp. 61).

Exp. 58: 24. II. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 77 (Exp. 55), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir jeune No. 81: 2 III. Après-midi. Très excité, mais ne mord pas. 3 III. Idem. 5 III. Couché sur le flanc, presque complètement paralysé. 6 III. Mort la nuit du 5 au 6 III. (voir Exp. 59).

Le cobaye No. 82: 2 III. Matin. Légèrement excité. Très excité l'après-midi. Il se lance en avant et retombe. Il se lance sur les barreaux de la cage, mais il n'arrive pas à les saisir. On introduit un cobaye dans la cage. Il se lance sur lui pour le mordre, mais il n'arrive pas à le saisir. Il tombe foudroyé, en pleine rage furieuse à 6^h après-midi (voir Exp. 60).

Exp. 59: 6 III. 06. 2^h après-midi. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 81 (Exp. 58), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 83: 13 III. Parèse. Ne mord pas. Paralysé dans l'après-midi. Mort à 3 heures (voir Exp. 63).

Le cobaye No. 84: 11 III. Excité, mais ne mord pas. 12 III. Mort tout à coup dans la matinée.

Exp. 60: 3 III. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du cobaye No. 82 (Exp. 58), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 85: 6 III. Après-midi. Très excité. Crie et se lance pour mordre. Il reste dans le même état et meurt la nuit du 11 au 12 III. (voir Exp. 62).

Le lapin No. 86: 9 III. Matin. Excité, mouvements incoordonnés. 10 III. Idem. 11 III. Paralysé, mort le soir.

Le cobaye No. 87: 8 III. Excité. Saute dans la cage et se lance pour mordre. 9 III. Mort la nuit du 8 au 9 III.

Exp. 61: 5 III. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 80 (Exp. 57), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir jeune No. 88: 12 III. Matin. Très excité. Saute et retombe. Mouvements incoordonnés. Mord. 13 III. Matin. Couché sur le flanc. S'agite à peine. Mort à midi.

Exp. 62: 12 III. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 85 (Exp. 60), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 89: 18 III. Matin. Triste. Reste blotti sans bouger. 19 III. Matin. Excité. 20 III. Très excité. Mouvements incoordonnés. Mord furieusement une baguette qu'on lui présente. Mort à 5^h du soir.

Exp. 63: 14 III. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 83 (Exp. 59), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 69 (déjà inoculé le 20 I 06, Exp. 49). 21 III. Excité, mord. 22 III. Idem. Mouvements incoordonnés. 23 III. Idem. Le soir est couché sur le flanc, respirant à peine. 24 III. Mort la nuit du 23 au 24 III.

Le rat noir No. 74 (déjà inoculé le 30 I., Exp. 53): Mort à la suite de l'opération, 16 III.

Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 83 (Exp. 59), on inoculé à la cuisse (muscles):

Le rat noir jeune No. 90: 22 III. Excité, mais ne mord pas. 23 III. Idem. 24 III. Mort la nuit du 23 au 24 III. (voir Exp. 64).

Exp. 64: 24 III. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 90 (Exp. 63), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 91: 29 III. Matin. Mouvements incoordonnés, pas d'excitation. 30 III. Mort la nuit du 29 au 30 III. (voir Exp. 65).

Exp. 65: 30 III. 06. 9^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 91 (Exp. 64), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 92: 5 IV. Matin. Excité. 6 IV. Idem, saute dans le bocal. Mouvements incoordonnés. Ne mord pas. 7 IV. Couché sur le flanc. Bouge à peine. Mort à 11^h du matin (voir Exp. 66).

Exp. 66: 7 IV. 06. 2^h après-midi. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 92 (Exp. 65), inoculé:

Dans le cerveau:

Le rat noir No. 93: 13 IV. Matin. Excité. 14 IV. Idem. Mouvements incoordonnés. Crie. Mord. 15 IV. Idem. Paralysé et mort dans l'après-midi (voir Exp. 67).

Dans la cavité abdominale (1 c. c. d'émulsion):

Le rat noir jeune No. 94: 14 IV. Matin. Excité. 15 IV. Matin. Paralysé. Mort dans la matinée (voir Exp. 68).

Exp. 67: 16 IV. 06. 11^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 93 (Exp. 66), inoculé:

Dans le cerveau:

Le rat noir No. 95: 21 IV. Matin. Légèrement excité. Mord. 22 IV. Idem. 23 IV. Mort la nuit du 22 au 23 IV. (voir Exp. 69).

Dans la cavité abdominale (1 c. c. d'émulsion).

Le rat noir jeune No. 96: 24 IV. Matin. Mouvements incoordonnés. Mord. Dans l'après-midi est couché sur le flanc et respire à peine. 25 IV. Idem. 26 IV. Mort la nuit du 25 au 26 (voir Exp. 70).

Exp. 68: 16 IV. 06. 11^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 94 (Exp. 66), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 97: 21 IV. Matin. Très excité. Crie, se lance et mord. 22 IV. Idem. 23 IV. Mort la nuit du 22 au 23 IV.

Exp. 69: 23 IV. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 95 (Exp. 67), inoculé:

Dans le cerveau:

Le rat noir No. 98: 28 IV. Matin. Mouvements incoordonnés. Crie, ne mord pas. 29 IV. Idem. 30 IV. Mort la nuit du 29 au 30 IV.

Dans la cavité abdominale (1 c. c. d'émulsion):

Le rat noir jeune No. 99: 30 IV. Matin. Mouvements incoordonnés. Crie et saute dans le bocal. Ne mord pas. 1^{er} V. Mort la nuit du 30 IV au 1^{er} V. (voir Exp. 72).

Exp. 70: 25 IV. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 96 (Exp. 67), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 100: 1^{er} V. Matin. Très excité. Saute dans le bocal et mord. 2 V. Idem. Paralysé à 2^h après-midi. Mort à 5^h.

Exp. 71: 30 IV 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 98 (Exp. 69), inoculé:

Dans le cerveau:

Le rat noir No. 101: 5 V. Matin. Excité. Ne mord pas. Mort paralysé le soir (voir Exp. 74).

Dans la cavité abdominale (1 c. c. d'émulsion):

Le rat noir jeune No. 102: 2 V. Matin. Est couché sur le flanc et meurt dans l'après-midi (voir Exp. 73).

Exp. 72: 1^{er} V. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 99 (Exp. 69), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 103: 6 V. Matin. Excité. 7 V. Idem. Mouvements incoordonnés. Mord. Mort à 5^h après-midi.

Exp. 73: 2 V. 06. 5^h après-midi. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 102 (Exp. 71), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 104: Ce rat n'a pas présenté de symptômes de rage et a été inoculé ultérieurement (voir Exp. 76).

Exp. 74: 7 V. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 101 (Exp. 71), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 105: 13 V. Matin. Excité, mord. 14 V. Idem. Mouvements incoordonnés. 15 V. Mort la nuit du 14 au 15 V.

Exp. 75: 15 V. 06. 9^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 105 (Exp. 74), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir jeune No. 106: 19 V. Matin. Excité. Mord. 20 V. Paralysé le matin, mort le soir (voir Exp. 76).

Exp. 76: 21 V. 06. 10^h matin. Avec émulsion moelle allongée du rat noir No. 106 (Exp. 76), inoculé dans le cerveau:

Le rat noir No. 107: 26 V. Matin. Excité. Mord. 27 V. Paralysé. 28 V. Mort la nuit du 27 au 28 V.

Le rat noir No. 104 (déjà inoculé le 2 V. 06, Exp. 73): 26 V. Matin. Excité et mord. 27 V. Paralysé. 28 V. Mort la nuit du 27 au 28 V.

Résumé général.

Des expériences que je viens d'exposer, expériences pour lesquelles ont été employés:

86 <i>Mus rattus</i> ,	12 <i>Arvicola arvalis</i> ,
1 Rat blanc,	3 Cobayes,
7 <i>Mus decumanus</i> ,	3 Lapins

nous pouvons déduire que:

1^o L'inoculation intracérébrale de la moelle allongée provenant du rat noir No. 30 (Exp. 13 du 1^{er} mémoire), rat qui avait présenté une rage à évolution lente terminée par guérison spontanée, et du rat blanc No. 22 (Exp. 10 du 1^{er} mémoire), rat qui avait résisté à 7 inoculations de virus fixe et de virus des rues, animaux qui ne sont pas morts de la rage, n'a pas donné l'immunité aux rats inoculés.

2^o L'inoculation intracérébrale de virus des rues de Rome (1^{er} mém.), gardé en glycérine pendant 7 mois $\frac{1}{2}$, n'a pas donné la rage à un rat noir, mais ce rat inoculé avec du virus frais passé sur le rat, un mois après la première inoculation, a contracté la rage après une incubation de 19 jours. Au contraire l'inoculation intracérébrale de l'émulsion de la moelle allongée de rat enragé gardée en glycérine pendant 7 mois (1^{er} mémoire) a donné la rage au rat avec une incubation de 13 jours. Ces observations confirment les recherches de Rodet et Galavielle¹⁾ qui ont pu donner encore la rage dans 2 cas avec de la moelle gardée en glycérine pendant 10 mois.

3^o Les nouvelles expériences faites avec le virus des rues d'Olivone et de Valenza ont confirmé complètement celles exposées dans le 1^{er} mémoire c'est-à-dire que:

a) *Mus rattus* et *Mus decumanus* transforment rapidement le virus des rues en virus fixe (1—3—6 passages).

b) Le virus ainsi fixé est d'une virulence extraordinaire, non seulement pour les rats et surmulots, mais aussi pour le cobaye et le lapin (Exp. 58, 59, 60). Les cobayes inoculés avec ce virus peuvent présenter la rage furieuse et mordre.

c) *Mus rattus* a beaucoup plus de tendance à présenter la rage furieuse à la suite des inoculations que *Mus decumanus*. Le premier en effet a beaucoup plus de tendance à mordre que le second. Nous pouvons même penser que dans les cas dans lesquels il est très agité, mais ne mord pas une baguette qu'on lui présente, il mordrait une personne ou un animal, car, ainsi que nous avons vu dans les expériences du 1^{er} mémoire, il mord plus volontiers des êtres vivants, fait qui du reste se vérifie aussi pour les autres d'animaux enragés. Les rats enragés représentent un réel danger pour l'homme: Au cours de mes expériences, un des rats qui présentait les phénomènes de la rage furieuse a pu soulever le couvercle du bocal au moment où j'ouvrais la cage où le bocal était placé. Il s'est lancé contre moi en criant et j'ai eu juste le temps de l'éviter. Dans la chambre qui était hermétiquement fermée, il a commencé à sauter d'un objet à l'autre. Deux

1) Cités dans Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXIII. p. 306.

fois, pendant que j'essayais de l'attraper avec une pince et un linge, il s'est lancé contre moi, mais l'incoordination des mouvements l'empêchait d'atteindre le but qu'il visait. J'ai pu enfin le reprendre pendant qu'il grimpait le long d'un pilier dans un des angles de la chambre. Remlinger¹⁾ a du reste cité un nouveau cas de rage transmise à l'homme par les muridés et il pense avec raison, à la suite des résultats de mes expériences exposées dans le 1^{er} mémoire, que le rat joue le rôle de renforcer le virus rabique dans la nature. Dans les expériences exposées, il est en tout cas intéressant de noter que les premiers rats et surmulots inoculés avec le virus des rues des 2 chiens ont succombé presque sans symptômes, tandis que ceux-ci sont devenus très nets à la suite des passages successifs sur les rats. C'est peut-être pour ne pas avoir fait de passages suffisants, que dans une note préalable, Ferri²⁾ dit de ne pas avoir vu, dans quelques expériences faites sur les muridés, de symptômes de rage furieuse. França³⁾ au contraire, a aussi observé des cas de rage furieuse chez les muridés.

d) La mort, chez les rats présentant la forme furieuse, arrive en général dans la paralysie, mais parfois ils sont foudroyés en plein accès de rage furieuse, fait qui s'est vérifié encore pour un des cobayes inoculé avec le virus de passage sur les rats (Exp. 58).

4^o *Mus rattus* a pu contracter la rage à la suite de l'application de l'émulsion de moelle allongée sur la peau rasée (un cas négatif, Exp. 34, et un positif, Exp. 45) comme Remlinger⁴⁾ avait constaté sur le cobaye et le lapin, et par l'inoculation de 1 c. c. d'émulsion dans la cavité abdominale 4 résultats positifs (Exp. 19, 66, 67, 69), un résultat nul (Exp. 71), l'animal étant mort à la suite de l'opération; comme Galtier a constaté sur les petits ruminants et sur le chien, et Di Vestea et Zagari sur les lapins et les cobayes⁵⁾.

5^o Sur 8 *Arvicola arvalis* inoculés de rage dans le cerveau et ayant résisté à l'opération, 5 ont contracté la maladie (Exp. 24, 25, 28, 31, 33), 1 a présenté les symptômes de la rage, mais le contrôle n'a pu être fait, le rat inoculé ayant succombé (Exp. 33), 2 n'ont pas été infectés (Exp. 1 et 21).

Sur 2 inoculés dans les muscles, l'un a contracté la rage (Exp. 7) l'autre en a présenté les symptômes, mais le contrôle n'a pas été fait (Exp. 55). Quant aux symptômes présentés par *Arvicola arvalis*, ils ont été presque toujours insignifiants; formes paralytiques, rarement de

1) Revue scientifique. 1906. p. 385.

2) Riforma medica. Vol. XXI. No. 36.

3) Soc. de biol. 1905. 4 mars (cité par Remlinger, Revue scientifique. 1905. p. 385). Mon 2^d mémoire était sous presse, quand j'ai reçu le travail original de França.

4) Soc. de biol. 1905. 22 juillet.

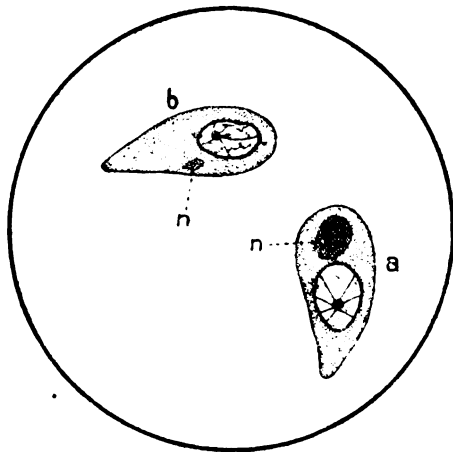
5) Cités par Nocard et Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. 2^{me} éd. 1898. p. 889. À propos des voies de pénétration du virus de la rage, je tiens à relever que Galbiati (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XL. p. 644) copiant Remlinger (Bull. de l'Inst. Pasteur. Vol. II. 1904. p. 794) fait dire à moi et à Vera Salomon: que nous avons déterminé la rage en traumatisant légèrement la pituitaire! Or, c'est justement le contraire: nous avons donné la rage en lésant énergiquement les filets nerveux de l'olfactif, remontant jusqu'au fond des cavités nasales et pour cette raison nous avons considéré notre inoculation comme faite par la voie nerveuse et non par la voie muqueuse [voir Vera Salomon, Experimentelle Untersuchungen über Rabies (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XXVIII. 1900. p. 170)]. Si donc Galbiati avait lu ce travail, il aurait vu que nous avons été les premiers à constater que les inoculations faites simplement à la pituitaire échouent dans la plus grande partie des cas.

l'excitation. Mais il faut noter que ces animaux sont très difficiles à observer, car ils se cachent continuellement dans la terre ou dans la tourbe sans lesquelles ils ne vivent pas, et en outre je n'ai pas pu faire sur eux de passages suffisants de virus pour pouvoir établir des faits absolus.

À l'autopsie des muridés morts de rage, je n'ai pas non plus, dans cette 2^{me} série d'expériences remarqué la présence de corps étrangers dans l'estomac, mais 2 ou 3 fois j'ai constaté la présence de morceaux de tourbe serrés entre les dents. Le système nerveux central était hyperémié: sur les coupes, les vaisseaux se présentaient gorgés de sang, souvent entourés d'infiltration inflammatoire et parfois de petites hémorragies. Les corps de Negri étaient très rares et très petits. Il suffira de comparer les fig. a et b qui montrent au même grossissement un corps de Negri du chien et un du rat, pour voir la différence. Ce fait a été aussi vérifié sur un rat par Schiffmann¹⁾. On sait que Bertarelli²⁾ n'a pas pu retrouver les corps de Negri chez les marmottes infectées de rage. Mais sur cette question reviendra un de mes collaborateurs à qui le matériel a été passé pour des recherches plus complètes.

Ma nouvelle série de recherches confirme donc en tous points mon 1^{er} mémoire sur la rage des muridés, en y ajoutant plusieurs faits nouveaux, et il est vivement à désirer que les recherches sur la rage s'étendent de plus en plus à toutes les espèces animales qui se comportent d'une façon si différente vis-à-vis de ce virus. Bien des inconnues dans l'épidémiologie de cette maladie seraient de la sorte éclaircies.

9 juin 1906.



n = corps de Negri. Oc. comp. 4 Ob. imm. hom. 2 mm. Tube 170 mm ch. claire. (Mic. Leitz.)

1) Zeitschr. f. Hyg. Bd. LII. 1906. p. 199.

2) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I Orig. Bd. XXXIX. p. 399.

Nachdruck verboten.

Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung.

[Aus dem hygienischen Institute und der Ohrenklinik der Universität Heidelberg.]

Von Dr. med. **Karl Stüpfle**, Assistenten am hygienischen Institute.

Die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung ist in den beiden letzten Jahrzehnten so häufig Gegenstand der Forschung gewesen, daß es scheinen könnte, als ob dieses Thema nach allen Richtungen hin bereits völlig geklärt und erledigt sei. So zahlreich indessen die Untersuchungen über diese Frage waren, so blieb doch eine befriedigende Lösung aus. Darin kam zwar eine Einigung zu stande, daß bei den Erkrankungen des Mittelohres dieselben Mikroorganismen im Spiele sind, die auch bei anderen Prozessen als Eitererreger auftreten; um so mehr aber divergieren die Resultate der verschiedenen Forscher in den Angaben über die Häufigkeit der einzelnen Mikroorganismen und in der Bewertung bestimmter Bakterien für den klinischen Verlauf der Otitis media.

Wenn demnach unsere Kenntnisse über die Aetiologie der akuten Mittelohrentzündung keineswegs als abgeschlossen bezeichnet werden können, so muß dafür zum Teil wohl die Verschiedenartigkeit des Untersuchungsmaterials, hauptsächlich aber die Verschiedenwertigkeit der Untersuchungsmethoden und -bedingungen verantwortlich gemacht werden. Eine Scheidung der einwandfreien von den anfechtbaren Resultaten auf Grund der Literatur vorzunehmen, wäre eine undankbare und oft auch kaum durchführbare Aufgabe. Die Klärung der Frage nach der Aetiologie der akuten Otitis media kann also nur durch erneute bakteriologische Untersuchungen gefördert werden.

Ich habe daher auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Kummel an dem Krankenmaterial seiner Klinik während des Winters und Frühjahrs 1905/1906 eine größere Reihe frischer Fälle von Otitis media acuta bakteriologisch untersucht. Im Verlaufe der Untersuchungen ergab sich die Notwendigkeit, auch die normalen Verhältnisse des Ohres zu berücksichtigen; namentlich hielt ich es für unerlässlich, die so gut wie unbekannte Bakterienflora des gesunden äußeren Gehörganges selbst kennen zu lernen. Das aus meinen Untersuchungen bei Otitis media gewonnene Material gab mir zugleich Gelegenheit, zu einer Reihe von bakteriologischen Fragen Stellung zu nehmen.

I. Teil.

Die Bakteriologie des normalen Ohres.

1. Die Bakteriologie des normalen äußeren Gehörganges.

Ueber die Bakteriologie des normalen äußeren Gehörganges besitzen wir nur äußerst spärliche Literaturangaben. Und doch ist die Feststellung der gewöhnlichen Bakterienflora des Gehörganges nicht ohne Wichtigkeit. Die Frage hat nicht nur theoretisches Interesse, sie ist vor allem von Bedeutung für die Beurteilung bakteriologischer Befunde von Mittelohrerkrankungen; bei der weitaus am meisten geübten Ent-

nahme des Mittelohrsekrets von der Perforations- bzw. Paracenteseöffnung aus ist je nach Umständen eine Verunreinigung durch Keime des äußeren Gehörganges möglich. Die Erkennung solcher Verunreinigungen setzt aber die Kenntnis der normalen Bewohner des äußeren Gehörganges voraus, ein Punkt, der bisher kaum beachtet worden ist.

Ich habe in der Literatur nur eine einzige Arbeit gefunden, welche die Bakteriologie des äußeren Gehörganges zum Gegenstand hat, die Abhandlung von Rohrer¹⁾, und diese liegt bereits viele Jahre zurück. In den so zahlreichen Arbeiten über Otitis media wird die Frage kaum gestreift, höchstens dann und wann finden die Bakterien des äußeren Gehörganges sporadische Erwähnung, wenn es sich in einem einzelnen Falle darum handelt, unerwartete Mikroorganismenbefunde als Verunreinigung zu erkennen. Meistens sind es Stäbchen, einige Male auch Sarcinearten, die eine solche Deutung erfahren.

Im großen und ganzen ist also über die Bakteriologie des äußeren Gehörganges so gut wie nichts bekannt.

Ich hielt es daher für geboten, selbst Untersuchungen darüber anzustellen. Ich untersuchte den gesunden äußeren Gehörgang von Personen mit normalem Ohrbefund und berücksichtigte alle Grade der Anfüllung des Gehörganges mit Cerumen sowie auch völlig ausgebildete Cerumenpfropfe.

Die Technik der Untersuchung bestand sehr einfach darin, daß der äußere Gehörgang mit einem sterilen Wattetupfer, der nötigenfalls mit sterilem Wasser angefeuchtet wurde, nach allen Seiten kräftig ausgewischt wurde; bei Ceruminalpfropfen wurden Partikel des Pfropfes mit einem Platinspatel abgelöst. Mit dem so erhaltenen Material beschickte ich Glycerinagarplatten auf der Oberfläche durch Strichimpfung, worauf die Platten für 24 bzw. 48 Stunden bei 37° C gehalten wurden. Die gefundenen Bakterien wurden nach den üblichen Prüfungsmethoden mit bekannten identifiziert.

Ich untersuchte 30 äußere Gehörgänge und 10 Fälle von Ceruminalpfropfen.

Die gefundenen Mikroorganismen waren²⁾:

Micrococcus pyogenes aureus und *albus*, *Micrococcus candidans* und diesem nahestehende weiße und grauweiße nicht verflüssigende Mikrokokken, *Micrococcus luteus*, *sulfureus*, *aurantiacus*, *Sarcina flava*, *lutea*, der *Sarcina tetragena* ähnliche nicht pathogene weiße Sarcinen, sporentragende Stäbchen aus der Gruppe des *Mesentericus*, *Mycoides*, *Subtilis*, einmal ein pathogenes Stäbchen aus der *Subtilis*-Gruppe, das den *Tyrothrix*arten sehr nahe stand, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, darunter eine ockerfarbene Varietät, weiße und rote Hefe, *Penicillium glaucum*, *Aspergillus*, *Mucor*.

Die Menge der verschiedenen Organismen in einem Gehörgange war schwankend, zeigte aber regelmäßig eine unverkennbare Uebereinstimmung mit der makroskopischen Sauberkeit des Abimpfungsortes. Reinlich gehaltene Gehörgänge waren relativ

1) Rohrer, F., Die Bakterien des Cerumens. (Arch. f. Ohrenheilk. Bd. XXIX. p. 44.)

2) Nomenklatur nach Lehmann, K. B. u. Neumann, R. O., Atlas und Grundriß der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik. 3. Aufl. 1904.

bakterienarm und enthielten auch gewöhnlich nur 3—4 Arten in verschiedener Kombination und verschiedenen Mengenverhältnissen; eine Reinkultur einer bestimmten Art war nie zu beobachten. Cerumenreiche Gehörgänge, besonders aber die Cerumenpfröpfe ergaben oft eine enorme Menge von Bakterien, bald mehr gleichartige, bald ein buntes Nebeneinander der verschiedenartigsten Organismen.

Eine Reihe von Mikroorganismen kam nur selten vor, während andere sehr häufig wiederkehrten. Zu den häufigeren gehört der *Micrococcus pyogenes albus*, den ich in 70 Proz. der Fälle, oft auf den Platten vorherrschend, antraf. Fast ebenso oft fand ich weiße nicht verflüssigende Mikrokokken, die dem *Micrococcus candidans* teils in allen Punkten entsprechen, teils bis auf einige geringfügige Abweichungen sehr nahestehen. Ein häufiger Befund sind ferner Sarcinen, die meist nur durch wenige Kolonien vertreten waren. Besonders in cerumenreichen Gehörgängen, vor allem fast in jedem Cerumenpfropf traf ich *Pseudodiphtheriebacillen*, die nicht selten sehr reichlich aufgingen. Die übrigen Arten Organismen traten ganz zurück.

Ob die nicht selten auf den Platten gewachsenen Schimmelpilze aus dem äußeren Gehörgang stammten oder zufällige Verunreinigungen waren, ließ sich nicht in jedem einzelnen Falle entscheiden; einige Male jedoch konnte ihre Herkunft aus dem äußeren Gehörgang keinem Zweifel unterliegen.

Die verschiedenen Bakterien prüfte ich jeweils auch auf ihre Tierpathogenität; den *Micrococcus pyogenes* fand ich niemals virulent, auch die *Pseudodiphtheriebacillen* nicht, dagegen erwies sich das erwähnte tyrothrixähnliche Stäbchen als pathogen für weiße Mäuse.

Wichtig ist, daß ich niemals Streptokokken oder Pneumokokken fand, Organismen, die für die Otitis media eine große Bedeutung haben.

Aus meinen Untersuchungen geht hervor, daß der äußere Gehörgang je nach der ihm zuteil gewordenen Sauberkeit eine größere oder geringere Zahl der verschiedensten in der Regel harmlosen Bakterien beherbergt. Wie die Haut überhaupt, so erweist sich vielfach auch der äußere Gehörgang als ein Hauptansiedelungsgebiet der Staphylokokken. Ist ihre Anwesenheit im äußeren Gehörgang für gewöhnlich auch völlig gleichgültig, so ist doch nicht ausgeschlossen, daß Läsionen der Haut unter Umständen ein Eindringen der Staphylokokken gestatten, so daß eine lokale Furunkelbildung erfolgt. Interessant ist, daß die Bakterienflora des äußeren Gehörganges nicht selten ein Spiegelbild der Beschäftigungsart seines Besitzers ist, wie besonders das Vorhandensein von sporentragenden Bakterien, die aus der Erde stammen, *Subtilis*, *Mesentericus*, *Mycoides*, im äußeren Gehörgang von Landwirten, Stallarbeitern u. s. w. beweist. Als Infektionsweg für die Paukenhöhle kommt der äußere Gehörgang höchstens bei Trommelfellverletzungen in Betracht und hier wird die Bakterienflora des Gehörganges an sich zufolge ihres in der Regel saprophytischen Charakters nur ausnahmsweise deletär wirken.

2. Die Bakteriologie der normalen Paukenhöhle.

Die Frage, ob die normale Paukenhöhle keimfrei ist oder nicht, hat für die Beurteilung bakteriologischer Befunde bei Mittelohr-

erkrankungen eine grundlegende Bedeutung. Die Anschauungen über diese wichtige Frage haben im Laufe der Zeit mannigfache Wandlungen erfahren.

Untersuchungen über den Keimgehalt der gesunden Paukenhöhle sind mit gewissen Schwierigkeiten verbunden. Da das Material aus greiflichen Gründen dem lebenden Menschen nicht entnommen werden kann, so ist man entweder auf Leichenuntersuchungen oder auf Tierexperimente angewiesen — Untersuchungen, deren Ergebnisse nur dann Anspruch auf Gültigkeit erheben können, wenn sie durch völlig einwandfreie Methoden gewonnen wurden.

Ursprünglich war die allgemein herrschende Ansicht die, daß in der Paukenhöhle dieselbe Flora zu finden sei wie im Mund- und Nasenrachenraum. In diesem Sinne schienen auch die ersten, von Zaufal¹⁾ in dieser Richtung ausgeführten Tierversuche zu sprechen, nach Netter²⁾ sollten sogar pathogene Keime zu den regelmäßigen Bewohnern der menschlichen Paukenhöhle gehören. Man erkannte aber bald, daß diese Ergebnisse durch unzuweckmäßige Auswahl des Sektionsmaterials bedingt waren. Mit Recht wurde auch die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß eine postmortale Einwanderung von Bakterien einen Keimgehalt der Paukenhöhle vortäuschen könne. So stellten zwar Gradenigo und Penzo³⁾ an Leichen von Frühgeburten und Kindern die Gegenwart von Saprophyten im Mittelohr fest, verwerteten ihre Ergebnisse aber nicht im Sinne eines vitalen Keimgehaltes der Paukenhöhle, sondern führten den Befund von Bakterien auf bereits eingetretene Verwesungszustände zurück.

Wie berechtigt ein derart vorsichtiger Standpunkt war, zeigen die neueren Untersuchungen, die unter strenger Beobachtung aseptischer Kautelen wesentlich andere Resultate zeitigten. Vor allem sind es die Untersuchungen von Preysing⁴⁾, die für diese Frage als maßgebend angesehen werden dürfen. Preysing untersuchte die Paukenhöhle menschlicher Leichen mit normalem Ohrbefund, wobei als normal alle Fälle galten, bei denen das Trommelfell unverletzt war und sichere Entzündungserscheinungen fehlten. Von 67 unter solchen Bedingungen als normal angesehenen Paukenhöhlen erwiesen sich 62, d. h. 92,5 Proz., als völlig keimfrei. Preysing selbst hielt sich, unter Berücksichtigung der Ueberlegung, daß alle 5 infizierten Fälle aus bestimmten Gründen von vornherein bakteriologisch nicht als normal aufzufassen seien, für berechtigt, die gesunde menschliche Paukenhöhle ausnahmslos für keimfrei zu erklären.

Diese ganz extreme Fassung wird von Hasslauer⁵⁾ nicht acceptiert auf Grund seiner Parallelversuche aus jüngster Zeit. Nach Hasslauers allerdings durchschnittlich erst ca. 38 Stunden nach dem Tode

1) Zaufal, E., Neue Fälle von genuiner akuter Mittelohrentzündung, veranlaßt durch den *Diplococcus pneumoniae* A. Fraenkel-Weichselbaum. (Prag. med. Wochenschr. 1889. No. 6—12.)

2) Netter, Des altérations de l'oreille moyenne chez les enfants, en bas âge. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1889. p. 305.)

3) Gradenigo e Penzo, Osservazioni batteriologiche sul contenuto della cavità tympanica nei cadaveri di neonati e bambini lattanti. (Giorn. R. Accad. di Med. Torino 1890.)

4) Preysing, H., Die gesunde menschliche Paukenhöhle ist keimfrei. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXV. p. 635.)

5) Hasslauer, Die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. (Klin. Vortr. a. d. Geb. d. Otol. u. Pharyngo-Rhinol. Bd. V. Heft 3.) Jena (Gustav Fischer) 1901.

vorgenommenen Untersuchungen, wobei nur ca. die Hälfte der Paukenhöhlen keimfrei war, würde man in der normalen Paukenhöhle öfters eine geringe Zahl von entwicklungsfähigen pathogenen Keimen zu erwarten haben. Inwieweit hier anderweitige Umstände, vielleicht der späte Zeitpunkt der Entnahme, die Zahl der sterilen Fälle herabgedrückt haben, wird schwer zu ermessen sein. Immerhin scheint doch in der Regel Keimfreiheit bzw. Keimarmut der normalen Paukenhöhle zu bestehen.

Tierexperimente nämlich, die in neuerer Zeit von verschiedenen Autoren — Lannois¹⁾, Weiss²⁾, Citelli³⁾, Calamida und Bertarelli⁴⁾ — angestellt wurden, haben die fast ausnahmslose Keimfreiheit der normalen Paukenhöhle dargetan.

Ich hatte Gelegenheit, 6 Fälle von einfachem Tubenkatarrh bakteriologisch zu untersuchen, bei denen durch Paracentese Sekret aus dem Mittelohr gewonnen wurde. In 4 Fällen konnten mikroskopisch und kulturell keine Mikroorganismen nachgewiesen werden, wobei zur Züchtung stets auch Blutagar verwendet wurde; in den beiden anderen Fällen war das Ausstrichpräparat negativ, auf den Platten wuchsen einige wenige Kolonien (Sarcinen und Hefen), die sich jedoch lediglich als Verunreinigungen aus dem äußeren Gehörgang erwiesen.

Ebenso war bei 3 Fällen von akuter Mittelohrentzündung das Sekret steril.

Diese Ergebnisse sprechen ohne Zweifel dafür, daß die normale Paukenhöhle keimfrei ist, um so mehr, als in einigen Fällen vorher bougiert worden war — also Bedingungen geschaffen waren, die eine Verschleppung von Keimen in die Paukenhöhle geradezu begünstigt hatten. Vielleicht scheint der Paukenhöhlenschleimhaut unter normalen Verhältnissen sowohl als auch bei den Zuständen eines einfachen Tubenkatarrhs eine gewisse bakterizide Fähigkeit zugeschrieben werden zu dürfen.

Auf Grund der Ergebnisse der Literatur und meiner eigenen bisherigen Erfahrungen möchte ich die Anschauung vertreten, daß die normale Paukenhöhle in der Regel keimfrei ist.

1) Lannois, M., *Otite moyenne catarrhale aiguë et microbes.* (Soc. otol. de Paris. 1896.)

2) Weiss, S., *Zur Aetiologie und Pathologie der Otitis media im Säuglingsalter.* (Zieglers Beitr. Bd. XXVII. p. 113.)

3) Citelli, *Ricerche batteriologiche dell'orecchio medio in condizioni normali.* (Arch. Ital. di otol. Vol. XI. 1901.)

4) Calamida, U. u. Bertarelli, E., *Ueber die Bakterienflora der Nasensini und des Mittelohres.* (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXII. p. 428.)

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Die Bakterien der Harnröhre unter normalen Verhältnissen und bei Gonorrhöe.

[Hygienisches Laboratorium der Stadt Neapel.]

Von Dr. **Rodolfo Stanziale**,

Privatdozenten für Pathologie, Dermatologie und Syphilidologie an der kgl. Universität zu Neapel.

Uebersetzt von Dr. Kurt Tautz, Berlin.

Mit 3 Figuren.

(Schluß.)

4) Oft (bei 12 Beobachtungen) sind diphtherieähnliche Bacillen gefunden worden. Abgesehen von einer einzigen Beobachtung (IV), in der man die isolierte Species ihrer Virulenz und ihrer anderen Eigenschaften wegen für wahre Diphtheriebacillen halten konnte, haben alle sich durch die Eigentümlichkeit ausgezeichnet, niemals Bouillon zu trüben. Man muß außerdem noch hinzufügen, daß, während einige von diesen diphtherieähnlichen Bacillen einen flockigen Niederschlag bilden, bei anderen dieser Niederschlag dagegen staubförmig war und hier und da auch an den Wänden des Röhrchens haftete. Nur in zwei Beobachtungen (XVIII und XXIV) hat sich ein Diphtheriebacillus entwickelt, der gleich vom ersten Tage ab, und zwar unter besonderen Entwicklungsbedingungen ganz lange Ketten bildete, deren Glieder rundlich waren, die Form von Kokken hatten und an Zahl die anderen bacillenähnlichen übertrafen. In den folgenden Tagen verschwanden diese letzteren Formen ganz und gar, so daß man auf den Präparaten nur Ketten von Kokken sah und aus einer Streptokokkenkultur stammendes Material vor sich zu haben glaubte. Bei dem Charakter meiner Arbeit habe ich von einer genauen Beschreibung der Morphologie dieses Bacillus in Beziehung zu den verschiedenen Nährmedien, auf denen ich ihn wachsen ließ, absehen zu können geglaubt. Ich möchte jedoch nur noch darauf hinweisen, daß es mir mehrmals gelungen ist, den Bacillus in die reine Kokkenform und diese dann wieder in die Bacillenform überzuführen. Die beiden der Arbeit beigelegten Mikrophotogramme (Fig. 2 u. 3 p. 23) zeigen gerade die beiden extremen Formen von Kokken in Ketten und von Bacillen mit Diphtherietypus. Es scheint jedoch, als ob man diese beiden Formen, die bei den beiden verschiedenen Beobachtungen gefunden worden sind, ihres Polymorphismus wegen für Mikroorganismen vom Streptothrix-Typus halten müßte. Ich halte es übrigens nicht für überflüssig, die Vermutung auszusprechen, daß auch einige der von mir isolierten diphtherieähnlichen Bacillen auf besonderen Nährmedien, z. B. auf Eiweiß, vielleicht Formen hätten annehmen können, die von ihren ursprünglichen verschieden sind; indessen hätte mich ein derartiges Studium zu weit geführt. Ich habe mich daher nur auf jene beiden Species beschränkt, die von selbst einen so ausgebildeten Polymorphismus zeigten.

Andererseits wollte ich auch auf die möglicherweise streptothrixartige Natur einiger von mir gefundener diphtherieähnlicher Bacillen hinweisen, weil auch auf anderen Schleimhäuten, z. B. auf der Conjunctiva, auch im normalen Zustande diphtherieähnliche Bacillen mit deutlichem Polymorphismus vorkommen. Die Urethral Schleimhaut bildet also hin-

sichtlich des Vorkommens von diphtherieähnlichen Bacillen mit beträchtlichem Polymorphismus keine Ausnahme. Ich will sogar noch hinzufügen, daß dieser Befund meiner Meinung nach noch einmal zu dem Gedanken ermutigt, den Diphtheriebacillus und seine verwandten Stämme in die große Gruppe der Streptotricheen einzureihen, die bei dem jetzigen Stande der Wissenschaft einen sehr wichtigen Platz einnimmt.

5) In zwei Fällen (Beob. VII und XXI) habe ich kurze und dicke Bacillen gefunden, die sich nicht nach Gram färben und unfähig sind, irgend welche Veränderungen bei den Versuchstieren hervorzurufen. Diese Bakterien-species hat nichts Charakteristisches, auch läßt sie sich nicht mit einigen schon bekannten Bakterien von gewisser Wichtigkeit identifizieren. Ihre Form ist der des *Bacterium coli* sehr ähnlich.

6) Ein anderer bakteriologischer Befund ist bei den Beobachtungen VIII und XXII gemacht worden, und zwar betrifft er einen besonderen Diplococcus, der sich in Bouillon und auf Agar ähnlich wie der *Streptococcus* entwickelt. Seiner Form nach ist er ein sehr kleiner Diplococcus, ungefähr halb so groß wie der *Gonococcus*, und vollkommen rund. Auch diese Species hat sich, wie die anderen, nicht virulent für die gewöhnlichen Versuchstiere gezeigt.

7) Schließlich habe ich bei einer einzigen Beobachtung (XXV) einen ziemlich kleinen und dünnen Bacillus mit leicht verdickten und abgerundeten Enden gefunden, der keine besonders bemerkenswerten Eigenschaften auf den gewöhnlichen Kulturmedien zeigt und sich auch als absolut unschädlich für die Tiere, denen er eingeimpft war, erwiesen hat.

Bei einer kurzen Betrachtung des Uebersichtsbildes der verschiedenen Beobachtungen sieht man deutlich, daß in den vorderen Teilen der Urethra gewöhnlich zwei, höchstens drei, Bakterien-species gefunden worden sind, während die bakteriologische Untersuchung des tiefen Abschnittes manchmal negativ ausgefallen ist, oder im positiven Falle, oft nur eine einzige Species geliefert hat.

Ferner geht daraus hervor, daß bei vielen Beobachtungen die Anzahl der gefundenen Species in Beziehung zu der Zeit steht, die zwischen der letzten Harnentleerung und der Entnahme des Materials vergangen ist, und zwar sind die vorkommenden Species in geringer Anzahl vorhanden oder der Befund ist direkt negativ, wenn der Harn ganz dicht vor der Untersuchung entleert worden ist.

Ich habe auf die Zahl der Kolonien, die sich bei den verschiedenen Impfungen entwickelt haben, kein Gewicht gelegt, weil man einer solchen Untersuchung doch den Vorwurf hätte machen können, daß die größere oder geringere Quantität des in den einzelnen Fällen gewonnenen Sekrets ihre Zahl hätte beeinflussen können.

Schließlich habe ich immer konstatieren können, daß alle Species, die ich in der normalen Urethra gefunden habe, nicht virulent sind.

* * *

Nach Abschluß des ersten Teiles meiner Untersuchungen habe ich das Verhalten der Bakterien der normalen Urethra in den ersten Tagen des gonorrhoeischen Prozesses untersucht, um zu sehen, ob und wie dieser Bakteriengehalt infolge des durch den *Gonococcus* verursachten Entzündungsprozesses modifiziert werden kann.

Bei allen Beobachtungen habe ich immer Individuen gewählt, die früher niemals an irgend einer Entzündung der Urethra gelitten hatten. Die Diagnose auf Gonorrhöe wurde jedesmal, abgesehen von den klini-

schen Symptomen, mit Hilfe einfacher Präparate, Gramscher Färbung und Anlage von Kulturen gestellt.

Die Untersuchungsmethode war folgende. Das Material wird direkt aus der Urethra mittels einer sterilen Platinöse nach vorübergehender Desinfektion der äußeren Harnröhrenmündung entnommen; hierbei verzichtet man auf den ersten Teil des Sekretes. Bei jeder Untersuchung werden gefärbte Präparate hergestellt und Impfungen sowohl auf gewöhnlichem alkalischen Agar als auch auf besonderen Kulturmedien vorgenommen, auf denen sich der *Gonococcus* gut entwickelt.

Bei dem Nachweise der verschiedenen Bakterienkolonien, die sich auf alkalischem Agar entwickeln, habe ich es nie versäumt, auch auf das eventuelle Vorkommen von Gonokokkenkolonien zu achten, um festzustellen, ob dieser Mikroorganismus sich auf diesem Medium entwickeln kann. Ich habe diese Untersuchung aus dem Grunde nicht für überflüssig gehalten, weil man auch heute noch darüber diskutiert, ob der *Gonococcus* sich auf gewöhnlichem Nähragar entwickeln kann.

Bekanntlich braucht der *Gonococcus* zu seiner Entwicklung Nährböden, die besonders nichtkoagulierte Eiweiße enthalten; auf allen anderen gewöhnlich für Bakterien angewandten Nährböden entwickelt sich der *Gonococcus* nur dann erst, wenn er sich an die verschiedenen Nährsubstrate angepaßt hat. Unter anderen behauptet Vannod¹⁾ in seiner letzten Arbeit, daß es nicht nötig sei, den *Gonococcus* erst an solche Medien anzupassen, da ja der gewöhnliche, leicht alkalische Agar ein guter Nährboden für die Entwicklung des *Gonococcus* sei und sich auch für successive Impfungen bis zur dreißigsten Generation eigene, während ein leichter Ueberschuß von Alkali und noch mehr von Säure seine Entwicklung hemme.

Von jedem einzelnen Kranken habe ich sehr viele Impfungen auf einfachen schrägen Agar von alkalischer Reaktion gemacht und bin dabei in derselben Weise vorgegangen, wie es bei Isolierungen auf festen Nährböden üblich ist, d. h., nachdem ich eine gute Oese gonorrhöischen Eiters entnommen hatte, habe ich sie zunächst in einem ersten Agarröhrchen, dann in einem zweiten und schließlich in einem dritten mehrmals abgestrichen. In derselben Weise bin ich bei den Impfungen auf allen besonderen Kulturmedien für den *Gonococcus* verfahren.

Gewöhnlich habe ich schon in den ersten Röhrchen nur sehr wenige Kolonien erhalten, so daß mir in fast allen Röhrchen die Isolierung der verschiedenen Bakterien species und auch des *Gonococcus* sehr leicht gelang, wenn die Verimpfung des letzteren wirklich positiv ausgefallen war. Im allgemeinen habe ich jedoch bezüglich des *Gonococcus* konstatieren können, daß er sich nur dann auf alkalischem Agar entwickelt, wenn eine große Quantität Impfmateriale zur Verwendung gekommen ist.

Die Zahl der von mir an Gonorrhöekranken gemachten Untersuchungen beträgt 25, und zwar habe ich sie nicht später als 5--6 Tage nach dem Beginn der Infektion ausgeführt. Im folgenden werde ich in Kürze die dabei erhaltenen Resultate wiedergeben.

Was die Bakterien species mit Ausnahme des *Gonococcus* anbelangt, die sich auf den verschiedenen Kulturmedien entwickelt haben, so habe ich mich überzeugen können, daß sie, von einigen Ausnahmen ab-

1) Vannod, Th., L'agar ordinaire, comme milieu de culture du gonocoque. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Bd. XL. 1905. Heft 1).

gesehen, dieselben wie die der normalen Urethra sind. In der Tat habe ich das Vorkommen der verschiedenen Kokkenspecies, die in der normalen Urethra angetroffen sind, feststellen können, ebenso der schon beobachteten diphtherieähnlichen Bacillen, ferner von kurzen und dicken Bacillen und auch von solchen Diphtheriebacillen, die rundliche, in Ketten angeordnete Formen bilden können. Nur eine einzige Species von allen, die in der normalen Urethra gefunden sind, habe ich in diesen Fällen nicht entdecken können, ich meine nämlich den Streptococcus. Indessen kann man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß er nur durch Zufall nicht gefunden worden ist, um so mehr, als er in der normalen Harnröhre bei 27 Untersuchungen dreimal entdeckt worden ist.

Andere haben allerdings in dem Urethraleiter nicht wenige Species von Bakterien und besonders von Kokken gefunden, wie z. B. den *Micrococcus subflavus* von Bumm, den gelben *Micrococcus* von Legrain, den *Micrococcus citreus conglomeratus* von Bumm, den *Micrococcus lacteus faviformis* von Bumm und noch viele andere. Es ist nun nicht unwahrscheinlich, daß mit dem weiteren Fortschreiten des gonorrhoeischen Prozesses der Bakteriengehalt der Urethra durch die Verunreinigung mit anderen Keimen größer wird, welche infolge des durch die Entzündung veränderten Zustandes der Schleimhaut sich leichter dort ansiedeln können. Letzteres kann man aus der Tatsache schließen, daß es mir niemals möglich gewesen ist, in der gesunden Urethra das Vorkommen der oben erwähnten Bakterien-species zu konstatieren, obgleich ich für die Diagnose der von mir gefundenen Kolonien immer die Eigenschaften der Species vor mir Augen gehabt habe, welche die anderen Autoren sowohl in der gesunden wie in der kranken Urethra angetroffen haben. Aus meinen Untersuchungen geht also hervor, daß in den ersten Tagen des gonorrhoeischen Prozesses der Bakteriengehalt der normalen Urethra nicht wesentlich verändert wird.

Was die Kultivierung des *Gonococcus* auf gewöhnlichem Agar betrifft, so lassen die Ergebnisse, zu denen ich auf Grund zahlreicher Impfungen im Verlaufe dieser zweiten Untersuchungsreihe gekommen bin, die Entwicklung des *Gonococcus* auf einfachem alkalischen Agar möglich erscheinen. Die Reaktion des von mir benutzten Agars wurde mit Hilfe von Lackmuspapier bestimmt. Die Alkaleszenz wurde mittels einer gesättigten Lösung von Natriumcarbonat herbeigeführt, in dem man jedesmal den Augenblick abpaßte, in dem das rote Lackmuspapier merklich blau wurde. Die Entwicklung der Gonokokkenkulturen findet unter diesen Verhältnissen gewöhnlich nach 48-stündigem Aufenthalte der geimpften Röhrchen bei 37° statt. Es scheint mir jedoch absolut notwendig zu sein, daß die Menge des verimpften Materials nicht zu knapp bemessen wird.

Ich muß indessen bemerken, daß mir nicht in allen Fällen, obgleich es sich um ganz akute gonorrhoeische Prozesse handelte, die Kultur des *Gonococcus* auf alkalischem Agar gelungen ist, und ferner daß, wenn sie wirklich positiv ausgefallen war, die Entwicklung sich immer als etwas schwach erwies. Ich habe jedoch auf den anderen Spezialnährböden, und zwar besonders auf Agar mit Kaninchenblut, immer eine sehr gute Gonokokkenkultur erhalten.

Handelt es sich also darum, wissenschaftlich die Möglichkeit einer Gonokokkenkultivierung auf gewöhnlichem alkalischen Agar behaupten zu wollen, so kann meiner Meinung nach die Antwort nicht negativ sein; handelt es sich dagegen darum, praktisch das Vorkommen von Gonokokken

konstatieren zu wollen, so wird man niemals auf die für den Nachweis anderer Keime sicheren Kulturmedien, wie den einfachen alkalischen Agar, verzichten können. So einfach dieser Agar auch ist und so bequem er auch zu unserer Verfügung steht, so kann er doch zu Täuschungen Veranlassung geben, und zwar um so mehr, wenn es notwendig wäre, dem Nährboden eine fixe Alkaleszenz zu geben, denn Vannod selbst hat konstatiert, daß auch nur eine kleine Variation in der Acidität oder Alkaleszenz die Entwicklung des *Gonococcus* ungünstig beeinflussen kann.

Woher stammen nun die Keime, die man in der Urethra unter normalen Verhältnissen findet?

Nach dem zu urteilen, was für manche Bakterien gilt, kann man annehmen, daß die Eingangspforte die äußere Harnröhrenmündung sein muß, wie es z. B. bei dem *Gonococcus* der Fall ist. Unter den Erregern anderer Infektionen des Urogenitaltrakts ist man auch bei dem Tuberkelbacillus der Ansicht, daß er durch geschlechtlichen Umgang mit einer an Genitaltuberkulose leidenden Frau in die Urethra eindringen und dort einen spezifischen Prozeß verursachen kann, der auf dem Wege durch das Vas deferens sogar den Hoden in Mitleidenschaft ziehen kann. Es ist übrigens nicht ausgeschlossen, daß die Tuberkulose des Hodens auch durch das Eindringen des spezifischen Erregers auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen hervorgerufen werden kann. Auf Grund der Malassezschen¹⁾ Beobachtungen bei der Hodentuberkulose glaubt Benda²⁾ sogar, daß das Blut- oder Lymphgefäßsystem der einzige Weg ist, auf dem der Kochsche Bacillus in den Hoden gelangen kann. Paladino³⁾ hat experimentell feststellen können, daß viele pathogene und auch unschädliche Keime von der äußeren Urethralmündung bis zum Nebenhoden und Hoden vordringen können.

Aus dem Ergebnisse meiner Untersuchungen würde nun hervorgehen, daß der von den in der Urethra gefundenen Keimen eingeschlagene Weg von der äußeren Harnröhrenmündung aus nach aufwärts gehen muß. Bezeichnend hierfür in der Tat ist der Bakterienbefund, der aus der Uebersichtstabelle meiner Untersuchungen hervorgeht; man ersieht nämlich hieraus, daß die größte Zahl von Bakterienspecies im vorderen Teile der Urethra gefunden worden ist. In demselben Sinne muß auch das Ergebnis der einzelnen Impfungen gedeutet werden, denn die Impfungen mit dem aus den tieferen Teilen der Urethra stammenden Sekret waren oft negativ, während die Impfungen mit dem aus dem vorderen Harnröhrenabschnitte entnommenen Material immer positiv ausfielen.

In jeder Weise habe ich festzustellen versucht, ob experimentelle Untersuchungen diese Schlüsse bestätigen könnten.

Zu diesem Zwecke habe ich an einer großen Anzahl von männlichen Meerschweinchen Versuche angestellt und dabei für die einzelnen Experimente die verschiedenen von mir aus der normalen menschlichen Harnröhre isolierten Bakterienspecies verwandt. An der äußeren Harnröhrenöffnung jedes Tieres deponierte ich nach vorhergehender Desinfektion

1) Malassez, Tuberculose du testicule. (Arch. f. normal. Physiol. u. Pathol. 1876.)

2) Benda, Berliner med. Gaz. [wahrscheinl. Berl. klin. Wochenschr.]. 1886.

3) Paladino-Blandini, La tuberculose de l'épididyme dans ses rapports avec le mode de propagation des microorganismes le long des voies de l'appareil urogénital. (Annal. des malad. des org. génito-urinaires. 1900. No. 8.)

eine Oese Kultur einer bestimmten Bakterienspecies und suchte dann verschiedene Stunden nach der Inokulation die einzelnen Keime längs der Urethra nachzuweisen. Zu diesem Zwecke machte ich Skarifikationen und nahm die bakteriologische Untersuchung an einer Emulsion von Stückchen aus dem betreffenden Urethralabschnitt in sterilem Wasser und die mikroskopische mittels Färbung der Bakterien in Schnitten vor.

Wenn auch einige Untersuchungen ergebnislos verliefen, so konnte ich doch bei anderen das Vorkommen des verimpften Keimes in den tiefen Urethralabschnitten 8—10—12 Stunden, und ausnahmsweise 24 Stunden nach der Inokulation klar und deutlich nachweisen. Es gelang mir jedoch niemals etwas später wie 24 Stunden, irgend ein Exemplar des verimpften Keimes wiederzufinden.

Schlußfolgerungen.

Auf Grund meiner Untersuchungen glaube ich zu folgenden Schlüssen berechtigt zu sein:

1) Es existieren in der Urethra unter normalen Verhältnissen Stellen, die vollkommen steril sind, und wiederum andere, auf denen verschiedene avirulente Bakterienspecies leben. Am häufigsten kommen Staphylokokken und diphtherieähnliche Bacillen vor.

2) Die Anzahl der Bakterien der normalen Urethra ist in ihrem vorderen Teile größer, und zwar je mehr Zeit seit der letzten Harnentleerung verflossen ist. Aller Wahrscheinlichkeit nach stammen die Bakterien aus der äußeren Harnröhrenmündung her.

3) Der gonorrhoeische Prozeß verändert in seinem Anfangsstadium nicht wesentlich den Bakteriengehalt der normalen Urethra.

Neapel, April 1906.

Nachdruck verboten.

Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires).

4^e Mémoire.

La Syphilis.

Par le Dr. F. J. Bosc, Professeur à l'Université de Montpellier.

Avec 17 figures.

(Fortsetzung.)

Ces nodules au début sont formés de la façon suivante: autour d'un vaisseau comme centre, à endothélium hypertrophié et à paroi épaissie, on note de grandes cellules à volumineux noyau et à prolongements multiples qui s'anastomosent entre eux et avec les prolongements de cellules étoilées plus petites. Les mailles lâches de cette trame sont infiltrées de cellules embryonnaires revêtant bientôt l'aspect de plasmazellen jeunes et de plasmazellen d'un volume énorme, globuleuses, les unes à protoplasma homogène et très fortement coloré, les autres à protoplasma clair et en voie de plasmolyse. Certaines cellules s'allongent, avec d'énormes noyaux, le long d'une lumière un peu indécise et qui représente un espace lymphatique. Les nodules plus volumineux présentent une trame formée de fibroblastes qui se continuent en fibrilles ondulées dont les espaces renferment un très grand nombre de grosses plasmazellen parfois à deux noyaux effilées à une extrémité et des plasmazellen jeunes. Cette infiltration peut devenir plus accentuée autour d'une cellule nerveuse lésée, en plasmolyse surtout périphérique et dont les prolongements oedématisés sont en partie désagrégés ou ont même disparu. Certains des vaisseaux nombreux de nouvelle formation qui parcourent cette infiltration peuvent présenter dans une lumière très dilatée bordée de

cellules endothéliales hypertrophiées ou de type épithélioïde, une énorme cellule géante à 12 ou 15 noyaux disposés en couronne. Parfois, au lieu de renfermer une cellule géante, la lumière du vaisseau est absolument remplie par une quinzaine de cellules épithélioïdes volumineuses mélangées de plasmazellen petites et moyennes, constituant un processus oblitérant; ces mêmes formations peuvent se produire dans un espace interstitiel. Les cellules épithélioïdes et géantes peuvent être formées aux dépens soit des cellules endothéliales soit des plasmazellen hypertrophiées et dans ce dernier cas elles sont plus globuleuses et de plus petite taille. La gomme en évolution présente donc une structure précise et nous allons voir que c'est celle de tout syphilome cérébral.

b) L'examen de la région juxta-gommeuse caractérisée par une méningo-encéphalite diffuse macroscopiquement identique à celle de la paralysie générale, nous montre des lésions histologiques caractérisées par une infiltration diffuse de toute l'écorce surtout prononcée autour de vaisseaux nombreux de nouvelle formation atteints d'endopérivasculite au point de former, par endroits, de véritables petits nodules microscopiques; et par une désintégration progressive de la substance cérébrale avec dégénérescence granulo-aqueuse des cellules néoformées, aboutissant à la disparition des tubes nerveux, à l'effritement de la substance cérébrale et à des lésions profondes des cellules nerveuses, avec maximum à la surface de l'écorce. Les nodules périvasculaires sont très remarquables: un capillaire à paroi épaissie, souvent brillante et d'aspect hyalin présente des renflements irréguliers dans lesquels sont logés d'énormes cellules endothéliales (*en*, *en* fig. 10) qui tendent à oblitérer sa lumière; le long de sa paroi sont accolées de grandes cellules névrogiques hypertrophiées (*nev* fig. 10), parfois réunies en amas compact (*am* fig. 10); l'espace périvasculaire très dilaté est traversé par d'autres grandes cellules chevelues (*gr* fig. 10) et renferme des amas de cellules de volume variable, à protoplasma plus ou moins développé (fig. 10). Dans les parties les plus atteintes, toutes les cellules du nodule périvasculaire s'hypertrophient et se transforment la plupart en très grandes cellules à ramifications abondantes constituant des cellules araignées: elles viennent d'abord s'étaler le long du capillaire, s'y accolent, s'anastomosent et organisent ainsi un manchon remarquable de périvasculite. Ces formations ne se produisent pas seulement autour des vaisseaux mais encore autour des cellules cérébrales (nodules péricellulaires): une cellule nerveuse lésée, à bords déchiquetés ou atrophiée et ayant perdu ses prolongements (*celn*, *a* fig. 11) est entourée par un nombre parfois considérable de grandes cellules à prolongements nombreux qui entrent en contact direct avec elle, la pénétrant et la dissociant de plus en plus (*dis*, *dis* fig. 11) en même temps que de grandes plasmazellen globuleuses et de plasmazellen de petite taille. Ces éléments cellulaires de la néoformation disséminés autour des vaisseaux et des cellules nerveuses deviennent très volumineux, produisent, en se substituant à lui, une désintégration progressive du tissu cérébral, puis sont plus ou moins atteints par un processus de dégénérescence granulo-aqueuse. La désintégration lacunaire de la substance cérébrale suit d'abord la direction des vaisseaux, s'étend autour des cellules, puis diffuse dans toute l'écorce qui devient claire et s'effrite à la surface. Dans les points ulcérés où cet effritement est porté à son maximum on constate à peine quelques

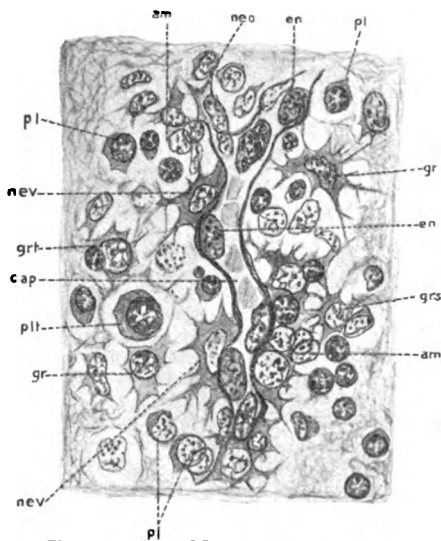


Figure 10. Méningo-encéphalite diffuse ulcéreuse syphilitique (accompagnant une syphilis cérébrale scléro-gommeuse); partie profonde du cortex; nodule périvasculaire. *cap* capillaire à dilatactions ampullaires et à endothélium hypertrophié (*en*); *nev* grandes cellules rameuses allongées contre la paroi vasculaire et formant en *am* un foyer compact périvasculaire; tout autour du vaisseau et dans un espace périvasculaire très élargi, prolifération formée de cellules à prolongements multiples du type névrogique (*gr*, *grs*, *grt*) et de Plasmazellen dont certaines très hypertrophiées et globuleuses (*plt*); *neo* pointe vasculaire qui donnera naissance à un nouveau capillaire.

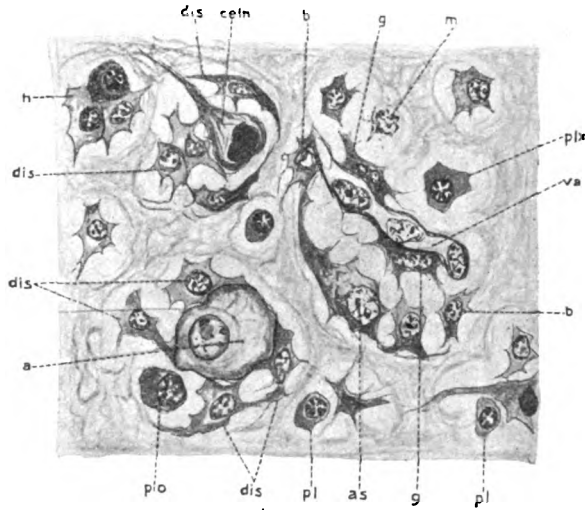


Fig. 11. Méningo-encéphalite diffuse ulcéreuse syphilitique (accompagnant une syphilis sclérogommeuse); zone profonde du cortex montrant les lésions des cellules cérébrales et la prolifération nodulaire péricellulaire. *celn* cellule nerveuse atrophiée entourée de grandes cellules étoilées (type névroglique, *c*); *a* cellule nerveuse ayant perdu ses prolongements, globuleuse et en état de plasmolyse, entourée par des cellules étoilées en contact direct avec elle (*dis*) et des Plasmazellen de grande taille (*pio*); *h* groupe de cellules de nouvelles formations; *va* capillaire de nouvelles formations, entouré de cellules étoilées (*g*, *g*) dont certaines colossales (*as*) bordent l'espace périvasculaire qui renferme aussi des Plasmazellen (*plx*); cellule dégénérée (*m*).

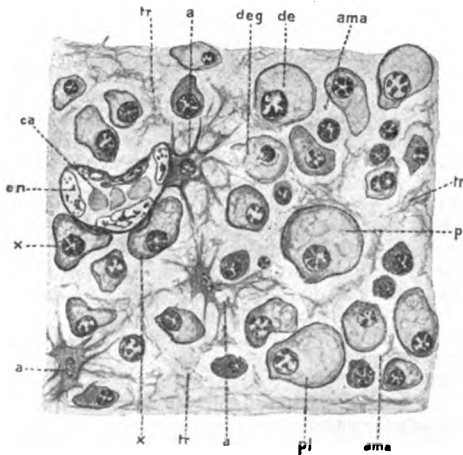


Figure 12. Méningo-encéphalite diffuse ulcéreuse syphilitique (dans un cas de syphilis cérébrale scléro-gommeuse); zone superficielle de désintégration ulcéreuse. *ca* capillaire de nouvelle formation entouré de Plasmazellen globuleuses (*x*, *x*); *a*, *a* cellules araignées; *pl*, *pl* Plasmazellen en hypertrophie colossale; tout le tissu nerveux dégénéré dépourvu de tubes nerveux et réduit à des amas granuleux (*tr*, *tr*) est dissocié par des Plasmazellen énormes réunies en véritables amas (*ama*); *deg* Plasmazellen en dégénérescence.

restes de substance nerveuse (*tr* fig. 12) sous forme de traînées entre lesquelles sont situées d'énormes plasmazellen en hypertrophie claire colossale et en plasmolyse avancée remplissant presque complètement les espaces clairs (*pl*, *pl* fig. 12) avec des plasmazellen de plus petite taille et des cellules de type embryonnaire. Les capillaires qui traversent ces régions en désintégration avancée renferment de très volumineuses cellules endothéliales (*en* fig. 12) et sont entourées de grosses plasmazellen qui viennent s'appliquer sur leur paroi et parfois les enveloppent totalement (*x* fig. 12). Tout à fait au contact des méninges molles, les plasmazellen colossales subissent une dégénérescence aqueuse ou bien se transforment en blocs homogènes hyperchromatiques arrondis; au contraire les cellules araignées, en dehors d'un certain nombre qui dégèrent, s'allongent, s'étirent et constituent des éléments fibroblastiques en pénétration méningée.

Ce processus de méningo-encéphalite syphilitique diffuse est donc bien caractérisé par une prolifération cellulaire et vasculaire qui tend à remplacer le tissu primitif et qui aboutit à la fois à une désintégration granulo-aqueuse et à une transformation scléreuse surtout périvasculaire. Les lésions vont de la surface vers la profondeur et présentent leur maximum dans la partie superficielle du cortex complètement effrité, avec disparition des tubes nerveux et de la plupart des cellules cérébrales. Ces lésions sont identiques à celles de la gomme sauf qu'elles sont plus discrètes et plus diffuses.

3^o Paralyse générale.

La paralysie générale est caractérisée par une méningo-encéphalite diffuse qui atteint toute l'épaisseur de l'écorce avec maximum à la surface. Tous les éléments du cerveau sont pris et d'une façon précoce, simultanée et diffuse, la prolifération cellulaire prononcée étant suivie de phénomènes disséminés de dégénérescence avec désintégration de la substance nerveuse et de formations fibroblastiques surtout périvasculaires, à tendance sclérosante. Nous avons étudié ces lésions en portant de la partie profonde de l'écorce (la moins atteinte) en nous élevant jusqu'à la partie superficielle lésée au maximum :

a) Dans les parties profondes, les lésions diffuses sont constituées essentiellement par une prolifération des cellules conjonctives qui sont surtout abondantes au voisinage des vaisseaux et dans les espaces qui entourent les cellules nerveuses, constituant de véritables petits nodules microscopiques périvasculaires et périce llulaires. Les capillaires à renflements irréguliers, à paroi hyaline épaissie, renferment d'énormes noyaux qui tendent à obstruer la lumière, tandis que dans l'espace périvasculaire dilaté on constate des cellules de type embryonnaire, des plasmazellen jeunes, des plasmazellen énormes, globuleuses et des cellules du type névroglie à longs prolongements (cellules araignées) qui s'étalent dans l'espace élargi ou viennent s'allonger sur la paroi vasculaire, les plus extérieures se libérant de plus en plus du tissu nerveux qu'elles dissocient. Cette endopérivascularité est extrêmement prononcée au niveau de tous les vaisseaux et s'accroît par prolifération et hypertrophie des grandes cellules à prolongements qui s'accollent plus intimement à la paroi vasculaire: les cellules endothéliales d'un petit vaisseau deviennent très volumineuses, avec un noyau colossal, parfois plusieurs noyaux et un protoplasma étiré dont les prolongements nombreux s'intriquent de façon à former un épais manchon et s'anastomosent avec d'autres grandes cellules étoilées qui traversent ou bordent l'espace périvasculaire. Dans la figure 14 les cellules à prolongements et à noyaux colossaux se tassent sur plusieurs rangs et finissent par prendre l'aspect de fibroblastes (*fr* fig. 14). En dehors des cellules étoilées, on note, contre la paroi vasculaire ou dans l'espace périvasculaire (*x* fig. 14), d'autres cellules très volumineuses, dépourvues de prolongements, globuleuses ou étirées avec des formes différentes et qui sont des plasmazellen en hypertrophie maximum, en voie de plasmolyse (*pla* fig. 14) et qui finissent par subir une désintégration granulo-aqueuse (*gr, gr* fig. 14). Autour des cellules nerveuses les mêmes phénomènes de prolifération cellulaire suivie d'hyper-

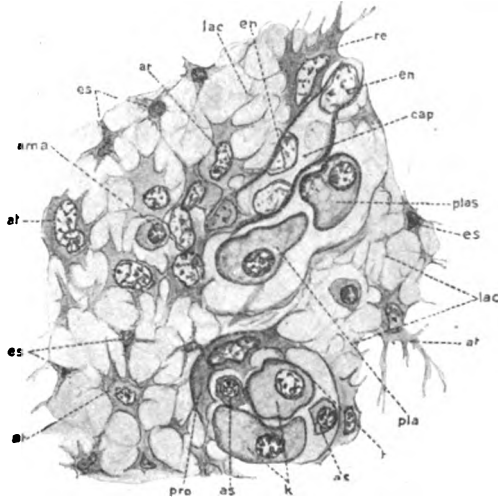


Figure 13. Méningo-encéphalite diffuse ulcéreuse (paralyse générale); partie moyenne du cortex en raréfaction périvasculaire. *cap* capillaire à dilatations ampullaires, avec endothélium hypertrophié (*en*); *ar, re* grandes cellules rameuses qui s'étalent contre la paroi vasculaire et forment un placard volumineux de périvascularité nodulaire (*ama*); ces cellules araignées s'anastomosent avec d'autres cellules semblables (*at*) et celles-ci avec des cellules étoilées plus petites (*es*) de façon à constituer un réticulum au niveau duquel la substance nerveuse a complètement disparu (*lac*). En *t*, espace rempli d'énormes Plasmazellen (*k*) et de petites Plasmazellen (*as*) et d'une très volumineuse cellule étoilée (*pro*); *pla, plas* Plasmazellen colossales d'aspect pseudopodique se moulant sur la paroi vasculaire.

trophie se produisent: grandes cellules araignées, énormes plasmazellen globuleuses, plasmazellen de petite taille, susceptibles de constituer de petits amas nodulaires au voisinage de la cellule nerveuse lésée (en plasmolyse plus ou moins forte, surtout prononcée sur les bords déchiquetés ou échancrés en golfes, à noyau vésiculeux ou homogène et hyperchromatique), on constate une grande plasmazelle allongée en boudin ou arrondie (*d* fig. 14) située contre un prolongement cellulaire en voie de disparition ou contre la cellule, en même temps que des plasmazellen jeunes (*as* fig. 14). Ces énormes plasmazellen se mettent en contact direct avec la cellule nerveuse (*ce* fig. 14) et plusieurs peuvent entourer celle-ci étroitement en se moulant sur ses bords (*xm*, *at* fig. 14), la réduisant peu à peu; ou bien en même temps que ces plasmazellen, d'énormes cellules araignées (*g*, *g* fig. 14), forment un vrai

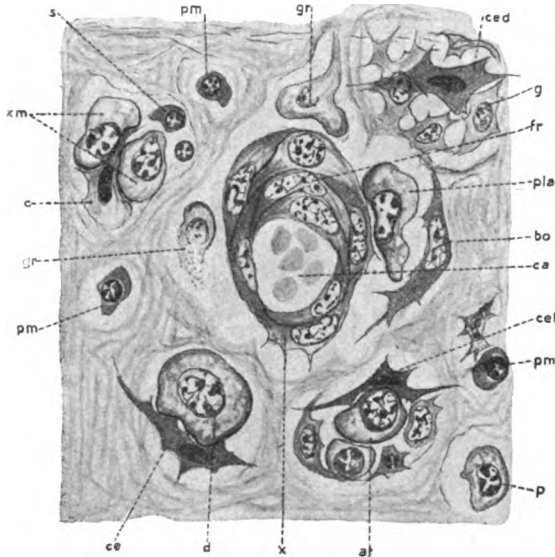


Fig. 14. Paralyse générale; partie profonde du cortex (lésions des vaisseaux et nodules périvasculaires). *ca* vaisseau entouré d'un manchon épais de périvasculite (*fr*), formé de cellules à type de fibroblastes (*fr*) où en voie de transformation fibroblastique (*x*); l'espace périvasculaire renferme d'énormes Plasmazellen d'aspect amiboïde (*pla*) dont certaines sont en voie de dégénérescence granulo-aqueuse (*gr*, *gr*); *ce* cellule nerveuse atrophiée à laquelle est accolée une énorme Plasmazelle (*d*); *c* cellule nerveuse comprimée et réduite par deux Plasmazellen qui l'entourent étroitement (*xm*); *cet* cellule nerveuse atrophiée entourée par un amas de cellules (*at*) Plasmazellen et cellules étoilées; *ced* cellule nerveuse entourée de grandes cellules étoilées; *bo* grande cellule bordante de l'espace périvasculaire; *p* grandes Plasmazellen isolées.

colossales cellules araignées, à noyaux parfois multiples, viennent s'étaler, sur leur paroi épaissie et dégénérée (*ar*, *re* fig. 13), s'anastomosant avec d'autres cellules semblables (*at*, *at* fig. 13) ou avec des cellules étoilées plus petites (*es*, *es* fig. 13), de façon à former un véritable réseau (fig. 13). En certains points, ces cellules entrent en contact et forment une épaisse prolifération périvasculaire (*ama* fig. 13). Dans l'étendue de ces formations réticulées, la substance nerveuse a complètement disparu ce qui explique l'aspect clair de ces parties du cerveau (*la*, *lar* fig. 13). Entre ces cellules araignées souvent réunies en amas à tendance sclérotisante (*ama* fig. 13) on constate encore et surtout autour du vaisseau d'énormes plasmazellen gonflées, arrondies, ou allongées contre la paroi avec un aspect pseudopodique (*pla*, *plas* fig. 13). Dans l'étendue de ces lésions lacunaires qui envahissent le tissu cérébral loin des vaisseaux on trouve des amas cellulaires constitués par de grandes cellules araignées et de grandes plasma-

zellen autour de la cellule nerveuse (*ced* fig. 14), dissocient le tissu nerveux et augmentent l'espace périvasculaire. Ces grandes cellules araignées peuvent s'accoler très exactement au protoplasma de la cellule nerveuse, au même titre que les grandes plasmazellen et elles paraissent présenter une action de désagrégation très énergique sur le protoplasma des cellules nerveuses, comme sur la substance nerveuse interstitielle. Dans le tissu intermédiaire aux vaisseaux et aux cellules nerveuses, existe une infiltration de cellules à type de plasmazellen de petit et de moyen volume et des cellules névrogliques hypertrophiées, de taille variable (*pm* fig. 14) et allant jusqu'à la cellule araignée.

β) Dans la partie moyenne du cortex, le tissu nerveux subit une résorption considérable et constitue une zone de raréfaction, avec disparition totale des tubes nerveux, qui donne un aspect clair et largement réticulé, à la coupe. Cette raréfaction débute surtout autour des vaisseaux puis autour des proliférations périvasculaires: les vaisseaux présentent des lésions encore plus accentuées que dans la zone profonde et surtout dans le sens fibroblastique; leur endothélium énorme (*en*, *en* fig. 13) obstrue la lumière et de

zellen globuleuses avec des plasmazellen de petite taille, dans l'intervalle il s'agit de proliférations dans les espaces qui entourent les cellules nerveuses plus ou moins dégénérées ou même complètement disparues. Ce qui frappe donc dans cette zone c'est l'hypertrophie colossale des cellules proliférées autour des vaisseaux et des cellules nerveuses sous forme surtout de cellules araignées et d'énormes plasmazellen avec résorption progressive du tissu primitif, en particulier des tubes nerveux et de la trame conjonctive et formation parallèle d'une sclérose diffuse surtout périvasculaire.

γ) L'examen de la partie superficielle du cortex montre que la lésion y est au maximum. Les grandes cellules araignées sont disséminées et forment un réseau (*car* fig. 15, *ar* fig. 16) dans les mailles lâches et plus ou moins désagrégées duquel on trouve des plasmazellen de petite taille (*pl* fig. 15 et 16) et un très grand nombre d'énormes plasmazellen globuleuses et claires à spongioplasma alvéolaire (*a*, *a* fig. 15, *pr*, *pr* fig. 16), ou bien sombres et homogènes (*pro* fig. 16). La surface du cortex apparaît tout à fait claire, la substance nerveuse étant presque totalement résorbée avec disparition de la totalité des tubes nerveux. Dans les points profondément ulcérés il ne s'agit plus seulement d'une structure réticulaire mais d'un véritable effritement de toute la substance nerveuse et d'une partie des cellules proliférées, y compris les cellules araignées ou leurs prolongements, par dégénérescence granulo-aqueuse. Il s'est produit une dégénérescence lacunaire vraie qui a abouti à une fragmentation fine isolant les capillaires et les cellules (cellules nerveuses devenues rares, ou cellules araignées), tandis qu'un grand nombre de plasmazellen arrivées au maximum de leur hypertrophie globuleuse (*a*, *a*, *a* fig. 15) viennent s'accumuler autour d'eux. On voit en effet ces énormes cellules claires d'allure pseudopodique venir s'allonger sur la paroi des capillaires (*va* fig. 15), les entourer entièrement comme pour les digérer. De même les cellules nerveuses persistantes et plus ou moins lésées sont entourées par ces grandes cellules (*cel* fig. 15) qui deviennent encore plus nombreuses à la surface et dans l'épaisseur des méninges molles, subissant parfois un processus de dégénérescence hyaline (*hy* fig. 15). Par endroits, la résorption de la substance nerveuse se marque sous forme de lacunes allongées dans le même sens et séparées par des colonnes parallèles de substance cérébrale, de sorte que ces figures de désintégration sont exactement superposables à celles que nous avons indiquées dans la méningo-encéphalite du nouveau-né dans la syphilis héréditaire. L'étude des adhérences entre la pie mère et le cortex montre qu'elles se font par l'intermédiaire des cellules araignées qui, tout à fait à la surface, s'étirent, deviennent fibrillaires, ligneuses, émettent des prolongements ramifiés en bois de cerf, solides, fibreux et qui vont se continuer avec le tissu fibrillaire des méninges épaissies (fig. 15). Ce sont surtout les grandes cellules chevelues entourant les vaisseaux de nouvelle formation qui vont du cortex dans les méninges (*ca* fig. 16), qui s'hypertrophient, présentent 5 à 6 noyaux (*ar* fig. 16) avec de longs prolongements et forment des trainées (*pr*, *po*, *ato* fig. 16) à tendance fibroblastique. Il en résulte une union du cortex et des méninges sans démarcation précise, d'autant plus que le tissu méningé est aussi infiltré

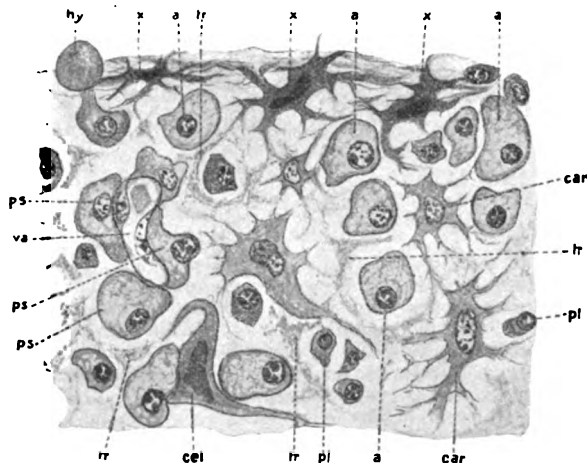


Figure 15. Paralyse générale (partie superficielle du cortex). *x*, *x* cellules rameuses de type fibreux établissant les adhérences avec la pré-mère; *hy* Plasmazellen en dégénérescence hyaline; *va* capillaire de nouvelle formation, isolé de la substance nerveuse et entouré d'énormes Plasmazellen pseudopodiques (*ps*); *cel* cellule nerveuse entourée de grandes Plasmazellen; *car* cellules rameuses. Le tissu cérébral à disparu; il n'en reste que des trainées granuleuses (*tr*); les Plasmazellen en hypertrophie colossale (*a*) ou petites, infiltrant complètement ce tissu effrité et qui correspond à la zone ulcéreuse du cortex.

à la surface et dans l'épaisseur des méninges molles, subissant parfois un processus de dégénérescence hyaline (*hy* fig. 15). Par endroits, la résorption de la substance nerveuse se marque sous forme de lacunes allongées dans le même sens et séparées par des colonnes parallèles de substance cérébrale, de sorte que ces figures de désintégration sont exactement superposables à celles que nous avons indiquées dans la méningo-encéphalite du nouveau-né dans la syphilis héréditaire. L'étude des adhérences entre la pie mère et le cortex montre qu'elles se font par l'intermédiaire des cellules araignées qui, tout à fait à la surface, s'étirent, deviennent fibrillaires, ligneuses, émettent des prolongements ramifiés en bois de cerf, solides, fibreux et qui vont se continuer avec le tissu fibrillaire des méninges épaissies (fig. 15). Ce sont surtout les grandes cellules chevelues entourant les vaisseaux de nouvelle formation qui vont du cortex dans les méninges (*ca* fig. 16), qui s'hypertrophient, présentent 5 à 6 noyaux (*ar* fig. 16) avec de longs prolongements et forment des trainées (*pr*, *po*, *ato* fig. 16) à tendance fibroblastique. Il en résulte une union du cortex et des méninges sans démarcation précise, d'autant plus que le tissu méningé est aussi infiltré

d'énormes plasmazellen (*plo* fig. 16), de plasmazellen de petite taille et de cellules conjonctives à prolongements multiples.

En somme donc la paralysie générale est dûe à une méningo-encéphalite diffuse, atteignant toute l'épaisseur du cortex avec maximum à la surface; ses lésions qui ne respectent aucun des éléments du cerveau sont caractérisées essentiellement par une prolifération

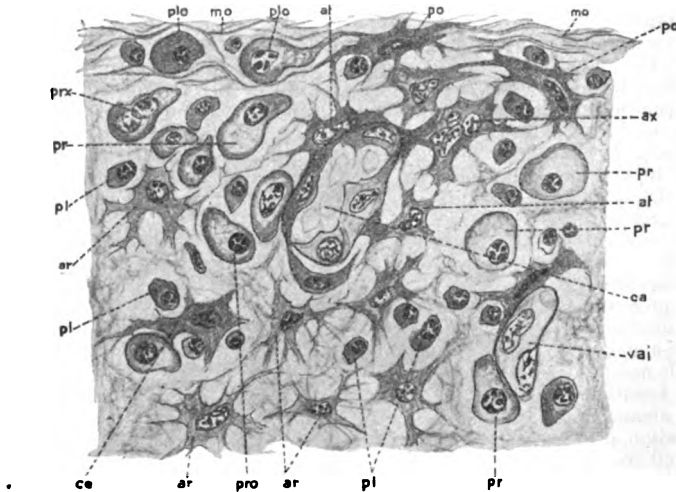


Figure 16. Paralysie générale (parties superficielle avec les méninges). *mo* méninges molles épaissies et infiltrées de Plasmazellen volumineuses (*plo*); *po*, *po* grandes cellules étoilées fibrosées établissant des adhérences étroites entre le cerveau et la primère; *ca* vaisseau de nouvelle formation à endothélium hypertrophié et entouré de volumineuses cellules rameuses (*ar*) qui pénètrent à la fois le cortex et la primère et présentent parfois un aspect épithélioïde (*ax*); *ar* cellules araignées; *pro*, *pr* énormes Plasmazellen formant des amas étendus; ces cellules ont remplacé à peu près complètement le tissu cérébral ce qui explique la friabilité de la surface du cortex; *ce* cellule nerveuse atrophiée entourée de Plasmazellen; *vai* capillaire entouré de Plasmazellen et d'une grande cellule étoilée.

et une hypertrophie des cellules fixes qui tendent à se substituer au tissu primitif, évoluant les unes vers le type plasmazellen et vers l'hypertrophie claire colossale, les autres vers des formations fibroblastiques, et surtout disposées au voisinage de nombreux vaisseaux de nouvelle formation et des cellules nerveuses profondément lésées; et par une résorption par dégénérescence granulo-aqueuse des cellules néoformées des tubes nerveux et de la substance cérébrale, tandis que les cellules en transformation fibroblastique produisent autour des vaisseaux d'épaisses traînées et des lésions de périvasculite évoluant vers la sclérose et déterminant des adhérences cortico-méningées profondes.

(Forts. folgt.)

Nachdruck verboten.

Zur Kritik der bisherigen Cytorrhyclesarbeiten.

[Aus dem zoologischen Institut der Universität Berlin (Direktor:
Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. F. E. Schulze).]

Von Dr. J. Siegel, Berlin.

(Schluß.)

Auf das Postulat der Autoren, daß ich die Bütschliche Plasmastruktur nachweisen müsse, gehe ich hier nicht weiter ein, es genügt wohl der Hinweis, daß der Plasmasaum eine Breite von einigen Zehntel μ besitzt. Auch die lange Auseinandersetzung über die Erkennung von Kernen, daß man nur morphologische und entwicklungsgeschichtliche Kriterien hierbei anwenden dürfe, während die färbische Methode mit sogenannten Kernfarbstoffen nicht ausreiche, enthält so unerfüllbare Bedingungen bei der Kleinheit der Verhältnisse, daß ich es fast für unnötig halte, das weiter auszuführen. Mir ist nicht bekannt, daß bei den doch erheblich größeren Kerngebilden der *Babesia* solche Untersuchungen gelungen seien. Daß übrigens die Bezeichnungen Kern- und Plasmafärbstoffe noch durchaus modern sind, kann ein Blick in die neueste Auflage des Hertwigschen Lehrbuches der allgemeinen Biologie (1906) beweisen. Hier werden noch die basischen Anilinfärbstoffe als spezifische Kernfärbemittel und die sauren als Protoplasmafärbstoffe bezeichnet und zugleich Doppelfärbungen von Kern und Plasma mit solchen zweckmäßig zusammengestellten Farbstoffen erwähnt.

Ähnlich verhält es sich mit dem Postulat, ich müsse die geschilderten Entwicklungs- und Teilungsvorgänge tatsächlich auseinander hervorgehen sehen, ehe ich sie in Zusammenhang brächte. Eine einfache Ueberlegung, welche die Größenverhältnisse berücksichtigt, ergibt schon die enorme Schwierigkeit solcher Beobachtungen. Ebenso sei darauf hingewiesen, daß auch bei erheblich größeren Formen aus dem Protozoenreiche die Schilderung der Entwicklung meist nicht auf tatsächlich beobachteter historischer Entwicklung basiert, sondern aus dem Nebeneinandervorkommen verschiedener Stadien konstruiert wurde, ohne daß sie aus diesem Grunde Beanstandung erfahren.

Bei der Besprechung der *Cytorrhycles*-Formen in der Corneaepithelzelle betonen Verff., sie könnten meine Auffassung nicht teilen, daß die größeren Formen, bei denen ich auch photographisch deutliche Teilungsprozesse im Innern nachweisen konnte, Sporulationsformen seien. Sie führen gegen diese Auffassung weniger eigene Beobachtungen als Beweise an, sondern berufen sich auf Süpfle (46) und v. Prowazek (47). Beide deuten die Guarnierischen Körperchen in der Cornea als Produkte der regressiven Metamorphose der Kernsubstanzen. Demgegenüber kann ich nur darauf hinweisen, daß eine erheblich größere Zahl von Beobachtern, z. B. v. Wasielewski (48, 49), Pfeiffer (23), Bosc (33), Councilman, Magrath, Brinckerhoff, Tyzzer, Calcins (13) u. a., ebenfalls geneigt sind, die Teilungsformen im Innern der Körper für Sporulationsformen zu halten. Süpfle (46) sagt von seiner eigenen Meinung wörtlich: „Es sei ausdrücklich betont, daß diese Hypothese nicht den Wert einer einwandfreien Erklärung der Vaccinekörperchen abgeben kann und will.“ Auch v. Prowazek (47) spricht nur von einer „Annahme“ des Kernursprungs. Also beide

Autoren prätendieren gar nicht, den Ursprung vom Kern der Epithelzelle bewiesen zu haben — das dürfte überhaupt höchst schwierig sein aus rein technischen Gründen — sondern weisen selbst in unzweideutiger Weise darauf hin, daß es sich um eine Hypothese handle.

v. Prowazek geht bei der Deutung des *Cytorrhycles Guarnieri* besonders auf die Anna Foàschen (51) Versuche zurück, die die Körper mit Salzlösungen anscheinend zum Verschwinden brachte und dann noch positive Impfungen mit der Lösung erzielte. Sie meinte daher, die Guarnierischen Körper seien nicht die Parasiten selbst, sondern Degenerationsprodukte, in denen möglicherweise unsichtbare Parasiten vorhanden wären. v. Prowazek nimmt an, daß die von mir als Sporen bezeichneten Gebilde der Guarnierischen Körper diese Parasiten seien und nennt sie „Initialkörper“. Von diesen Initialkörpern sagt er wörtlich: „Die ganzen Gebilde besitzen eine Aehnlichkeit mit der schematischen Abbildung Fig. 10 in der Arbeit von Siegel über den Vaccineerreger“, unter der Abbildung steht: „Sporoblasten im Begriff „bewegliche Sporen“ zu bilden“. Ich kann nun die Foà-Prowazeksche Erklärung nicht als die einzig zulässige ansehen, vielmehr glaube ich, daß folgende Auffassung bedeutend mehr Chancen der Wahrscheinlichkeit für sich hat. Die größeren Guarnierischen Körper mit Innenkörpern, die ich Sporen, v. Prowazek Initialkörper nennt, sind Sporulationsformen mit verhältnismäßig dicker Hülle. Wir kennen solche dicken Hüllen bei sehr vielen parasitischen Protozoen, besonders bei Coccidien und Gregarinen, auch bei Hämosporidien, z. B. bei der *Haemogregarina stepanovi*. Ganz besonders stark ausgebildet sind solche Hüllen bei manchen Gregarinen, wo sie hauptsächlich zum Schutze gegen Austrocknung dienen. Eine ähnliche Sachlage dürfte meines Erachtens auch bei den sporentragenden Formen des *Cytorrhycles* in der Haut liegen. Auch hier dürfte Schutz gegen Austrocknung den Hauptzweck der starken Hüllenbildung abgeben. Es liegt kein Grund vor, die Annahme abzulehnen, daß bei Einwirkung von Salzlösungen wie im Foàschen Versuche die Hüllsubstanz zur Quellung und Lösung gelangt und die Sporen dabei frei werden. Daß ausgereifte Sporozoiten ähnlich den Jugendformen eines Parasiten sind, ist nicht weiter auffällig. Es liegt offenbar näher, die Bildung der Hüllsubstanz dem Parasiten selbst zuzuschreiben, anstatt sie vom Zellkern des Wirtes abstammen zu lassen, wenigstens ist bis jetzt kein Beispiel bekannt, daß solche Cystenwänden nicht von dem Parasiten selbst ausgeschieden würden. Auf diese Weise werden selbst die größten *Cytorrhycles*-Formen inkl. Hülle zwanglos als Parasiten bezeichnet werden können, womit dann auch die Notwendigkeit der Einführung eines neuen Namens für den Parasiten hinfällig ist. Ob wir Jugend- oder ausgereifte Cystenformen vor uns haben, ist auch bei anderen Protozoen kein Grund gewesen, zwei verschiedene Namen für einen Parasiten zu benutzen.

In dem kürzlich erschienenen Handbuch der Tropenkrankheiten (51) Bd. III unter dem Abschnitt: Die im Blute schmarotzenden Protozoen und ihre nächsten Verwandten geht Lühe auch auf den *Cytorrhycles luis* ein, indem er auf Grund einiger Ueberlegungen zu einer vollständigen Ablehnung meiner Ergebnisse gelangt. Vorausgeschickt sei, daß Lühe sehr ausführlich die Spirochäten der Syphilis bespricht, deren Protozoennatur er ohne irgend welche Kritik als erwiesen ansieht und auch den von Krystallowicz und Siedlecki (53) entworfenen komplizierten Entwicklungszyklus dieses vermeintlichen Protozoons eingehend und

durchaus nicht ablehnend bespricht. Lühe meint, ein Hauptgrund zur Ablehnung des *Cytorrhycles luis* wäre meine Beobachtung, daß die Parasiten Glycerinzusatz vertragen könnten. Das wäre äußerst unwahrscheinlich. Der Syphilisparasit sei so empfindlich, daß er nicht einmal die Abkühlung in der Leiche vertragen könne. Wenigstens sei trotz der Häufigkeit der Syphilis von der Infektion pathologischer Anatomen kaum etwas bekannt. Ich brauche diesen Hauptargumenten Lühes nur entgegenzuhalten, daß beide Voraussetzungen schon länger bekannten Tatsachen durchaus widersprechen. Schon 1904 haben Metschnikoff und Roux (54) nachgewiesen, daß das Virus der Syphilis, mit Glycerin versetzt, virulent bleibt. Was die Infektionsfähigkeit syphilitischer Leichen anbetrifft, so verweise ich auf die von Proksch (55) zusammengestellte Literatur sowie auf eine kürzlich von Blaschko (56) angeführte eigene Beobachtung eines Falles von Leicheninfektion bei einem Arzte. Was außerdem Lühe gegen die Wahrscheinlichkeit der von mir erzeugten Sekundärerscheinungen bei niederen Affen sagt, ist schon oben bei der Besprechung desselben Einwandes bei anderen Autoren widerlegt. Nebenbei sei erwähnt, daß Lühe der *Spirochaete Ziemanni*, von der ein Entwicklungsstadium wegen ganz äußerlicher Ähnlichkeit mit Spirochäten den Ausgangspunkt für die irrtümliche Auffassung der Spirochäten als Protozoen abgegeben hatte, im Gegensatz zu Schaudinn (57) wieder mit dem alten Namen *Leucocytozoon* belegt, wahrscheinlich eine Folge der von Thesing (58, 59) klargelegten Beziehungen. Konsequenterweise hätten allerdings dann auch die Spirochäten überhaupt als Bakterien aus seiner Besprechung der im Blute schmarotzenden Protozoen ausgeschlossen werden müssen.

Zum Schluß gehe ich noch auf einige Arbeiten ein, die sich mit meinen experimentellen Ergebnissen beschäftigen. Als ich im März 1905 im Reichsgesundheitsrate in Gemeinschaft mit Walter Schulze (61, 62) mit Lues geimpfte Kaninchen vorstellte, wurde von den versammelten Gelehrten der heftigste Widerspruch erhoben gegen die Behauptung, daß die Kaninchen für Syphilis empfänglich seien. Ich sagte damals (60): „Schließlich möchte ich noch erwähnen, daß man sich nach meiner Ansicht wohl bald an den Gedanken der Uebertragbarkeit der Syphilis auf Kaninchen gewöhnen wird. Man bedenke, daß vor nicht allzu langer Zeit eine Erkrankung an Pocken nur für Menschen und Rinder, höchstens noch für Affen zugegeben wurde, bis Guarnieri die Erkrankung der geimpften Kaninchen nachwies, welche heute niemand mehr bezweifelt. Ähnlich liegt die Sache auch bei der Syphilis. Vor nicht allzu langer Zeit galt es als Axiom der Schule, daß Syphilis auf den Menschen beschränkt sei. Dann mußte man nach Metschnikoffs, Roux' und Lassars Versuchen die Uebertragbarkeit auf anthropoide Affen zugeben. Wenig später folgten die Makaken. Bis zu den Kaninchen ist nur derselbe Schritt wie bei den Pocken“.

Jetzt nach mehr als 1 Jahre ist fast zu gleicher Zeit von 2 Seiten bestätigt, daß die Kaninchen für Syphilis empfänglich sind. Bertarelli (63) erzeugte bei 2 Kaninchen typische Geschwüre an der Cornea und wies im Schnitt die mit Silber imprägnierte „*Spirochaete pallida*“ in „Myriaden“ nach, deren Echtheit von Schaudinn ausdrücklich bestätigt wurde. Wenn ich auch selbst auf letzteren Nachweis kein Gewicht lege, weil ich die mittels der Ramón y Cajalschen Methode im Schnitt gefärbten spiraligen Fädchen im Gegensatze zu vielen anderen überhaupt nicht für Organismen halte, so ist doch hiermit für den orthodoxesten Anhänger

der *Spirochaete pallida* die von mir behauptete Empfänglichkeit der Kaninchen für Syphilis bestätigt.

Wertvoller erscheint mir die Bestätigung derselben Tatsache durch Scherber (64), der außer Keratitis dieselben Knötchen in der Iris wie Walter Schulze erzeugte und die Spezifität der Erkrankung durch positive Verimpfung auf Affen nachwies, ohne daß es ihm gelang, Spirochäten zu finden.

Eine andere von mir gefundene kardinale Tatsache, Sekundärerscheinungen bei niederen Affen, hatte ebenfalls sehr viel Widerspruch hervorgerufen — ein Autor fand meine Behauptung „über alle Maßen befremdend“. — Jetzt ist, wie ich schon oben erwähnte, die Möglichkeit der Erzielung sekundärer Erscheinungen bei niederen Affen auch von Kraus (40) bestätigt.

Diese drei Bestätigungen sind für mich um so wertvoller, als alle drei Autoren ausgesprochene Anhänger der Spirochätheorie sind, also Voreingenommenheit zu meinen Gunsten nicht vorausgesetzt werden kann, wie ja auch aus ihren erläuternden Bemerkungen hervorgeht, in denen sie trotz klar vorliegenden Tatbestandes eine Bestätigung meiner Angaben ablehnen.

Werden somit die experimentellen Unterlagen meiner Syphilisarbit allmählich als richtig anerkannt, so glaube ich auch nicht zu irren, wenn ich annehme, daß, wenn auch erst in längerer Zeit, auch der schwierige Nachweis der Cytorrhysten von anderer Seite gelingen wird, zumal neuerdings in den Arbeiten von Saling (64) und Schulze (65) der Nachweis erbracht wurde, daß die Befunde der sogenannten Silber-spirochäte, zu der man seine Zuflucht genommen hatte, keinerlei Bedeutung besitzen, da diese angeblichen Parasiten sich als deformierte, auch im gesunden Organismus vorhandene Gewebelemente herausstellten.

Literaturverzeichnis.

- 1) Löwenthal, Dtsche med. Wochenschr. 1906. No. 17.
- 2) Guarnieri, Arch. per le sc. med. 1892.
- 3) Wechselmann, Dtsche med. Wochenschr. 1906. No. 6.
- 4) Siegel, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 28 u. 29.
- 5) Friedenthal, Verh. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Aerzte. Kassel 1904.
- 6) Mühlens u. Hartmann, Centralbl. f. Bakt. etc. 1906.
- 7) Bäumlcr, Ziemssens Handb. Bd. XV. 1886.
- 8) Bollinger, Volkmanns Samml. klin. Vortr. No. 116.
- 9) Bohn, Handb. d. Vaccination. 1875.
- 10) Zülzer, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1874.
- 11) Copeman, Journ. of Pathol. and Bact. 1894.
- 12) Eilerts de Haan, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896.
- 13) Magrath and Brinckerhoff, Journ. of med. research. 1904.
- 14) Brinckerhoff u. Tyzzer, The Philippine Journ. of science. 1906.
- 15) Roger, Les maladies infectieuses. 1902.
- 16) Loeffler u. Frosch, Dtsche med. Wochenschr. 1898.
- 17) Siegel, Dtsche med. Wochenschr. 1898.
- 18) Oslander, Ausführliche Abhandlung über die Kuhpocken. 1801.
- 19) Fürstenberg, Annal. d. preuß. Landw. Bd. XXVI. 1868.
- 20) Roger et Weil, Soc. de biol. 1902.
- 21) Monti, Intern. med. Kongr. Rom 1894.
- 22) Reiter, Bayr. ärztl. Intelligenzbl. 1872.
- 23) Pfeiffer, L., Protozoen als Krankheitserreger. [Nachtrag.] 1895.
- 24) Zur Prüfung der Impfstofffrage. [I. Bericht (Frosch).] 1896.
- 25) Zur Prüfung der Impfstofffrage. [II. Bericht (Vanselow u. Freyer).] 1899.
- 26) Siegel, Untersuchungen über die Aetiologie der Pocken etc. (Königl. Akad. d. Wiss. 1905.)
- 27) v. Wasielewski, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 25.

- 28) Calmette et Guérin, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901.
- 29) Thiele, Zeitschr. f. Staatsarzneikunde (Henke). 1839.
- 30) Ceely, Beobachtungen über die Kuhpocken. [Dtsch v. Heim.] 1841.
- 31) Chauveau etc., Vaccine et Variole. 1865.
- 32) Fischer, Ueber Variola und Vaccina. 1892.
- 33) Freyer, Zeitschr. f. Hyg. 1896.
- 34) Siegel, Münch. med. Wochenschr. 1905 u. 1906.
- 35) Klebs, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1879.
- 36) Martineau, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1884.
- 37) Neumann, Wien. klin. Wochenschr. 1905.
- 38) Zabolotny, Arch. de scienc. biol. de St. Pétersbourg. T. XI. 1905.
- 39) Kraus, Wien. klin. Wochenschr. 1906.
- 40) Siegel, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 33.
- 41) Blochmann, Zeitschr. f. Biol. 1888.
- 42) Frenzel, Arch. f. mikr. Anat. 1886.
- 43) Gaule, Arch. f. Anat. u. Phys. 1880 u. 1881.
- 44) Arndt, Virchows Arch. 1881.
- 45) Süpfle, Beiträge zur Kenntnis der Vaccinekörperchen. [Inaug.-Diss.] 1905.
- 46) v. Prowazek, Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamte. 1905 u. 1906.
- 47) v. Wasielewski, Centralbl. f. Bakt. etc. 1897.
- 48) — —, Zeitschr. f. Hyg. 1901.
- 49) Bosc, Arch. de méd. exp. 1901.
- 50) Foà, Arch. de parasitol. 1903.
- 51) Lühe, Handb. d. Tropenkrankh. Bd. III. 1906.
- 52) Krystallowicz et Siedlecki, Bull. acad. de Cracovie. 1905.
- 53) Metschnikoff et Roux, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1904.
- 54) Proksch, Dermatol. Centralbl. 1901.
- 55) Blaschko, Berl. med. Ges. 1904. 14. Dez.
- 56) Schaudinn, Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamte. 1904.
- 57) Thesing, Sitzungsber. d. naturf. Ges. Berlin. 1905.
- 58) — —, Centralbl. f. Bakt. etc. 1906.
- 59) Siegel, Med. Klinik. 1905.
- 60) Schulze, W., Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1905.
- 61) — —, Zieglers Beitr. 1906.
- 62) Bertarelli, Centralbl. f. Bakt. etc. 1906.
- 63) Scherber, Wien. klin. Wochenschr. 1906.
- 64) Saling, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XLI u. XLII.
- 65) Schulze, Berl. klin. Wochenschr. 1906.

Nachdruck verboten.

Beitrag zur Kenntnis der Filtrierbarkeit des Vaccinevirus.

[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten, Bern.]

Von Dr. med. **A. Carini,**

Direktor des Pasteur-Institutes von São Paulo (Brasilien).

Negri¹⁾ hat, wie bekannt, als erster den sicheren Nachweis der Filtrierbarkeit des Virus erbracht. In der Tat konnte Negri mit dem durch Berkefeld V gegangenen Virus nach Einimpfung auf die Cornea der Kaninchen die Guarnierische Reaktion und durch Impfung auf die Haut der Kälber typische Pusteln erzeugen.

Andere, wie Casagrandi²⁾, Remlinger und Nouri³⁾, Rouget⁴⁾ haben versucht, die Filtrierbarkeit des Virus auch indirekt zu demonstrieren, und zwar indem sie das Filtrat subkutan einspritzten

1) Negri, Gazz. med. ital. 1905. No. 13.

2) Casagrandi, Riforma med. 1903. No. 31 und Ann. d'Ig. sper. 1906. Fasc. 1.

3) Remlinger et Nouri, Soc. de biol. 1905. 17 juin.

4) Rouget, Soc. de biol. 1905. 10 juin.

und nachher die erworbene Immunität nachzuweisen suchten. Dieser Prüfung kommt unseres Erachtens nur ein sehr relativer Wert als Beweis für die Filtrierbarkeit des Virus zu. Denn in erster Linie müßte bewiesen werden, daß in der Tat durch subkutane Einspritzung von wirksamer Lymphe die für Vaccine empfänglichen Tiere immunisiert werden können (Vaccination sans exanthème). Wenn dieser Beweis durch die Experimente von Chauveau¹⁾, Straus, Chambon und Menard²⁾, Beclère, Chambon und Menard³⁾, De Waele und Sugg⁴⁾ etc. geliefert worden zu sein scheint, so wird andererseits von Anderen der Erfolg dieser Impfung in Abrede gestellt. So hat z. B. Paul⁵⁾ verschiedenen Kälbern subkutan und intraperitoneal wirksame Lymphe eingespritzt, ohne Immunität zu erlangen, wie eine nach 12 Tagen nachfolgende kutane Impfung mit derselben Vaccine bewies, bei der es zur Entwicklung vollkommen regelmäßig gebildeter Schutzpocken kam. Bei diesen Versuchen muß man nur die Vorsicht beachten, die subkutane oder intraperitoneale Einverleibung des Impfstoffes so vorzunehmen, daß die Einstichstelle mit dem letzteren nicht in Berührung kommt, weil sich sonst daselbst eine Impfpocke bildet, und diese allein oft schon genügt, um das Tier gegen eine nachfolgende kutane Impfung unempfindlich zu machen. Zagari⁶⁾ gelang es nicht, durch wiederholte subkutane Einspritzung von wirksamer Lymphe bei Kälbern Immunität zu erzielen. Tedeschi⁷⁾ hat allerdings bei Kälbern nach subkutaner Einimpfung Immunität konstatiert, aber er behauptete auf Grund zahlreicher Versuche, daß weder Cowpox noch humanisierte Lymphe, subkutan einverleibt, den Menschen immunisieren können. Die „Vaccination sans exanthème“ verdient also, etwas eingehender studiert zu werden. Aber selbst wenn wir es für bewiesen halten, daß subkutane Einspritzung von filtrierter Vaccine Immunität hervorruft, so kann dieser Umstand doch nicht als Beweis der Filtrierbarkeit des Vaccinevirus dienen, bevor man nicht bewiesen hat, daß es sich hier um eine echte, aktive, durch den Erreger selbst hervorgerufene Immunität handelt. Denn man könnte auch auf den Gedanken kommen, daß besondere chemische Stoffe, die durch das Filter gegangen sind, diese Immunität hervorgerufen hätten. Ebenso wie man mit Filtrat von Kulturen, deren Bakterien nicht durch das Filter gehen, Tiere immunisieren kann.

Den Vaccinevirus bei den filtrierbaren Virus eingereiht zu sehen, wird niemand wundern, der der Entwicklung unserer Kenntnisse über filtrierbaren Virus gefolgt ist, und der weiß, daß bei anderen ähnlichen Affektionen die Filtrierbarkeit sicher festgestellt ist.

Aber warum ist dieser Beweis so spät geliefert worden? Warum ist es so zahlreichen erfahrenen Forschern vor [Chauveau⁸⁾, Casten und Coert⁹⁾, Schulz und Weil¹⁰⁾, E. Pfeiffer¹¹⁾, Frosch¹²⁾,

1) Chauveau, *Revue de méd. et chir.* 1877.

2) Straus, Chambon et Menard, *Soc. de biol.* 1890. 20 déc.

3) Beclère, Chambon et Menard, *Ann. Pasteur.* 1896.

4) De Waele et Sugg, *Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XXXIX.*

5) Paul, *Das österreichische Sanitätswesen.* 1901. No. 39—42.

6) Zagari, *Alcune ricerche sulla sieroterapia antivaiolosa.* Napoli 1897.

7) Tedeschi, *La immunizzazione del vaccino e del vaiuolo.* Trieste 1901.

8) Chauveau, *C. R. Acad. des Sciences.* 1868. Febr.

9) Casten et Coert, *Congrès méd. d'Amsterdam.* 1879.

10) Schulz und Weil, *Zeitschr. f. Hygiene.* 1891.

11) Pfeiffer, E., *Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XVIII.* 1895.

12) Frosch, Bericht über die Tätigkeit der Kommission zur Prüfung der Impfstoffe. Berlin 1896.

Guarnieri¹⁾, Gorini²⁾, Santori³⁾] und nach Negri [Vincent⁴⁾, Rouget⁵⁾, Casagrandi⁶⁾] nicht gelungen, mit der filtrierten Lymphe auf der Haut der Kälber oder auf der Cornea der Kaninchen Pusteln zu erzeugen?

Anlässlich der Untersuchungen über die Eigenschaften des Virus, die ich vor einigen Jahren anstellte, habe ich auch wiederholt versucht, die Lymphe zu filtrieren, da mir deren Filtrierbarkeit sehr wahrscheinlich schien. Aber da meine Resultate, wie diejenigen aller Anderen, negativ ausfielen, so ließ ich damals die Sache auf sich beruhen. Sowie ich aber von den positiven Resultaten Negris Kenntnis erhielt, griff ich die Frage von neuem auf.

Ich benutzte Silberschmidt- und Berkefeld-Kerzen (N und V), und zwar fast immer ungebrauchte. Es ist überflüssig, zu bemerken, daß ich mir alle Mühe gab, die Experimente unter den für die Filtration als günstigste bekannten Bedingungen vorzunehmen. Der Kuhpockendetritus wurde sehr fein zerrieben, entweder durch mehrfache Passage durch die Chalybäus-Reibmaschine oder durch stundenlanges Zerstampfen mit Quarzsand in einem Mörser oder durch Kombinierung beider Methoden. Das so behandelte Material verdünnte ich in verschiedenen Verhältnissen 1 : 10 bis 1 : 500) mit physiologischer Kochsalzlösung. Nach jeder Filtration wurde die Sterilität des Filtrates durch reichliche Impfung kontrolliert. Da die Kuhpockenlymphe meistens viele Bakterien enthält, so unterließ ich es, Keime als Zeugen zuzusetzen, nur bei einigen keimarmen Lymphen setzte ich *B. prodigiosus* oder *B. fluorescens* zu.

Ich war überzeugt von der Richtigkeit der Beobachtung Negris, weshalb ich, trotz negativer Erfolge, meine Versuche vielfach wiederholte unter fortwährender Aenderung der Versuchsbedingungen. Um die eventuelle Anwesenheit spärlicher Vaccinekeime im Filtrat nachzuweisen, habe ich nicht nur die Cornea der Kaninchen geimpft, sondern auch große Mengen des Filtrates auf der Haut von Meerschweinchen, Kaninchen und Kälbern verrieben und außerdem in jeder Weise den Kontakt des Filtrates mit den verletzten Epithelien zu begünstigen versucht.

Aber meine Versuche fielen fast sämtlich negativ aus. Ich sage „fast sämtlich“, weil ich in einigen Ausnahmefällen positive Resultate erhielt. Wenn man aber in Betracht zieht, daß ich meine Versuche in einem Impfinstitut gemacht habe und meistens an Tieren, die gleichzeitig an anderen Körperteilen mit nicht filtriertem Virus geimpft waren, so war der Verdacht berechtigt, daß diese sehr seltenen positiven Resultate einer zufälligen Verschleppung des Virus zuzuschreiben waren.

Diesen Resultaten gegenüber fing ich schon an, an der Filtrierbarkeit des Virus zu zweifeln, obschon gleichzeitig die Filtrierbarkeit von anderen Forschern [Remlinger und Nouri⁷⁾, Siegel⁸⁾] bestätigt worden war, als Negri die Liebenswürdigkeit hatte, mich mit seiner Versuchstechnik bekannt zu machen.

1) Guarnieri, *Ulteriori ricerche sulla eziologia e sulla patogenesi dell'infezione vaccinica*. Pisa 1896.

2) Gorini, *Arch. per le Scienze med.* Vol. XXIII. 1898.

3) Santori, *Ann. d'Ig. sper.* 1904.

4) Vincent, *Soc. de biol.* 1905. 11 févr. et 3 juin.

5) Rouget, *Soc. de biol.* 1905. 10 juin.

6) Casagrandi, *Ann. d'Ig. sper.* 1906.

7) Remlinger et Nouri, *Soc. de biol.* 1905. 27 mai.

8) Siegel, *Kgl. preuß. Akad. der Wissensch.* 1905.

Seine Technik, die ich von da an ebenfalls befolgte, ist die folgende: 20 g frisch abgenommener Pockendetritus wird mit 200—250 ccm sterilem, destilliertem Wasser verdünnt, in einem Mörser zerrieben und in eine Flasche mit eingeschliffenem Glasstöpsel gefüllt. Aufbewahrung im Kühlraum während 2—3 Tagen. Dann zerreibt man von neuem 3—4 Stunden lang in der Reibmaschine, wodurch eine fast homogene Mischung entsteht. Man bewahrt die Flaschen 12—16 Tage im Kühlraum auf und schüttelt sie jeden Tag 10—15 Minuten lang stark. Nachher filtriert man zuerst durch Watte mit Hilfe der Luftpumpe. Das Filtrat geht dann leicht durch Filtrierpapier und schließlich relativ leicht durch Berkefeld-Kerzen V.

Nach dieser Methode konnte ich mit dem Filtrat sowohl durch Berkefeld V, als auch durch Berkefeld N und Silberschmidt-Kerzen verschiedene Male typische Pusteln sowohl auf Rindern, wie auf Kaninchen und Meerschweinchen erzeugen¹⁾.

Der einzige Unterschied von Bedeutung zwischen der Methode von Negri und derjenigen, die ich früher anwendete, besteht darin, daß ich den Virus immer möglichst frisch anwendete und es vermied, ihn aufzubewahren, weil ich von früheren Experimenten her wußte, daß die Aufbewahrung von Lymphe in Wasser die Virulenz rasch herabsetzt.

Die mehrwöchentliche Mazeration scheint eine notwendige Bedingung zur Erzielung eines wirksamen Filtrates zu sein. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Mazerationszeitraum nötig ist, um die Vaccineerreger durch Zersetzung der Elemente, in welchen sie eingeschlossen sind, in Freiheit zu setzen. Es wäre aber nicht ganz unmöglich, daß die kleinsten filtrierbaren Formen der Erreger sich während der Mazeration bilden.

Unter allen Umständen ist die Zahl der durchgegangenen Keime sehr gering. Während 1 ccm verdünnter Lymphe vor der Filtration im stande ist, auf der Haut von Rindern oder Kaninchen (nach der Methode von Guérin)²⁾ zahlreiche Pusteln hervorzurufen, bedarf es mehrerer Kubikcentimeter Filtrat, um ganz vereinzelte Pusteln zu erzeugen.

Meine Experimente waren nicht zahlreich genug, als daß sie ein abschließendes Urteil gestatten würden über den Einfluß der Filtration auf die Inkubationszeit und die Wirksamkeit der Lymphe. Immerhin scheint mir, in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen Anderer, daß die Inkubationszeit um 1—2 Tage verlängert wird, und daß die Pusteln den Charakter schwacher Vaccine zeigen.

1) Ich hatte mir vorgenommen, eine Reihe von Versuchen anzustellen, um die Filtrierbarkeit etwas eingehender zu erforschen, als ich nach Brasilien abreiste.

2) Guérin, Ann. Pasteur. 1905. No. 5.

Nachdruck verboten.

Ueber meine japanische Kedani-Krankheit.

Von Dr. Keisuke Tanaka, Akita-Ken, Japan.

Mit 6 Kurven.

(Schluß.)

Einige Tage vor dem Fieberanstieg oder fast gleichzeitig mit demselben bemerken die Patienten die angeschwollenen Lymphdrüsen durch ihre Schmerzhaftigkeit, wodurch gewöhnlich die virulente Bißstelle sich leicht erkennen läßt. Auch ist das Umgekehrte nicht selten der Fall, d. h. man findet vorher die Bißstelle und nachher die schmerzhaften Lymphdrüsenanschwellung. Die Bißstelle (vor und nach dem Ablesen der Milbe) wird auch häufig durch eine Art von Hyperalgesie leicht aufgefunden. Wenn man nämlich die verdächtige Bißstelle in gewisser Entfernung zwischen dem Daumen und Zeigefinger geschwind (nicht allmählich) drückt, so verspürt der Befallene eine heftige Schmerzempfindung. An der Bißstelle entwickelt sich, wie schon erwähnt, ein Bläschen, welches für gewöhnlich einen Durchmesser von 3—6 mm, selten von 1 cm beträgt. Das Bläschen kann mit oder ohne Eiterbildung vertrocknen. Da nun die Vertrocknung von der Mitte des Bläschens beginnt, kommt es klinisch nicht selten als ein in der Mitte halb vertrockneter Schorf vor, bei welchem sich im Zentrum meist eine spitze Hervorragung bemerkbar macht. Der honigfarbige oder schwarze, meist runde Schorf ist charakteristisch und kann als ein unfehlbares Symptom der Kedani-Krankheit angesehen werden. Daß der Schorf in den allermeisten Fällen nur an einer Stelle vorkommt, hängt in erster Linie wahrscheinlich davon ab, daß im allgemeinen die überwiegende Mehrheit der Kranken nur von einer einzigen Milbe befallen ist. So waren unter 620 von mir Abgelesenen 514 von einer einzigen Milbe befallen. Wenn 2 oder mehr Schorfe bei einem Patienten gleichzeitig auf eine Regio inguinalis oder axillaris oder cervicalis beschränkt zusammen auftreten und ungleich groß gebildet sind, so ist es immer in Zweifel zu ziehen, ob sich die kleineren außer einem größeren Schorfe durch Kratzen u. dergl. entwickelt haben oder nicht. Nach der früheren Mitteilung habe ich aber solche Fälle wiederholt beobachtet, bei denen zwei ganz gleich große Schorfe gleichzeitig in verschiedenen entfernten Regionen mit den schmerzhaften Lymphdrüsenanschwellungen in der Leiste und Achselhöhle u. dergl. auftraten. Die Umgebung des Bläschens und des Schorfes ist wenig infiltriert; der Grund des ersteren ist später in der Mitte vertieft und sieht dunkelrot aus, wenn die Epidermis des Bläschens entfernt wird. Der Schorf hinterläßt meist dauernd eine Narbe, die zuerst dunkelrot ist und später weiß wird. Derselbe kommt an verschiedenen Teilen des Körpers vor, aber meist an weichen, durch die Zersetzung des Schweißes etwas stinkenden Hautstellen, wie am Serotum, in der Achselhöhle, Inguinalgegend, selten an derben Hautstellen, wie am behaarten Kopfteil.

Erst einige Tage nach dem Befallen durch die Milbe beginnt die Anschwellung derjenigen oberflächlichen Lymphdrüsen, welche der Bißstelle zunächst gelegen sind — primärer Bubo. Weiter schwellen dann fast alle oberflächlichen Lymphdrüsen nach und nach über den ganzen Körper — sekundärer Bubo. Zu beachten ist, daß unter der zuerst angeschwol-

lenen Lymphdrüsengruppe meist nur eine Lymphdrüse besonders schmerzhaft angeschwollen ist, welche schon in der Latenzzeit gegen Fingerdruck empfindlich ist. Der Schmerz ist im Anfang der Krankheit bedeutend und läßt allmählich nach wenigen Tagen gegen die Höhe derselben nach, während die entfernt liegenden angeschwollenen Lymphdrüsen gegen Fingerdruck von Anfang an kaum empfindlich sind. Es ist therapeutisch sehr wichtig, die schmerzhaft und nicht schmerzhaft Lymphdrüsenanschwellung voneinander zu unterscheiden und durch die gegen Fingerdruck empfindliche Lymphdrüse die virulente Bißstelle in der Latenzzeit unbedingt frühzeitig aufzufinden, bevor der Patient unerwartet durch bedeutende Schmerzen erst die angeschwollenen Lymphdrüsen bemerkt hat. Bei einem schweren, tödlich verlaufenden Fall beobachtete ich aber ausnahmsweise nur vergrößerte Lymphdrüsen, angeblich ohne Schmerzen. Die Größe der angeschwollenen Lymphdrüsen ist in der rechten und linken Körperhälfte nicht gleich, etwa bohnen- bis wallnußgroß. Als ein Patient die virulente Bißstelle in der Nähe des linken Schultergelenkes und die schmerzhaft Lymphdrüsenanschwellung in der linken Achselhöhle hatte, waren die Lymphdrüsen in der linken Halsseite nur wenig, dagegen in der rechten Halsseite bedeutend angeschwollen u. dergl. Die Lymphdrüsen in der Leiste sind gewöhnlich am meisten angeschwollen, wenn sie auch von der Bißstelle entfernt liegen, aber sie sind dann nicht schmerzhaft, wenn die Bißstelle an den oberen Körper teilen, wie am Kopf, in der Achselhöhle, an den oberen Extremitäten etc. sich befindet. Liegt die Bißstelle in der Umgebung der Kniekehle oder Ellbogenbeuge, so ist die schmerzhaft Lymphdrüsenanschwellung ausnahmsweise nicht in der Kniekehle oder Ellbogenbeuge, sondern in der Inguinalgegend oder Achselhöhle. Die schmerzhaften und nicht schmerzhaften angeschwollenen Lymphdrüsen sind mit der Umgebung nicht verwachsen, sondern frei beweglich, mäßig hart und nirgends zur Vereiterung gekommen. Auch werden entzündete Lymphgefäße in Form roter Streifen zwischen dem Schorf und den benachbarten Lymphdrüsen niemals beobachtet.

Gewöhnlich ist es leicht, eine befallende Milbe abzulesen oder die virulente Bißstelle aufzufinden. Manchmal ist aber dies mit einigen Schwierigkeiten verbunden. So war z. B. bei einer 51-jährigen Bauerswitwe die schmerzhaft Lymphdrüsenanschwellung in der linken Inguinalgegend zu finden. Die Bißstelle konnte ich indessen nach langem Suchen am Anus, einige Millimeter links vom Perineum, erkennen. Bei einem 13-jährigen Knaben wurde eine Reihe von rundlichen Intumescenzen längs der rechten Seite des Nackens bemerkt und es sah so aus, als wenn ein skrofulöses Kind Ekzema am Kopfe hätte, wodurch die benachbarten Lymphdrüsen entzündlich angeschwollen wären. Die Bißstelle, die er beim Tragen der verdächtigen Kräuter bekommen haben wollte, wurde hier am behaarten Hinterhaupt, wenige Millimeter rechts von der Protuberantia occipitalis externa, aufgefunden. Ein 20-jähriger Bauer hatte die schmerzhaft Drüsenanschwellung in der linken Achselhöhle, wobei ein kleiner schwarzer Schorf auf der unebenen, dunkelgefärbten Oberfläche der linken Brustwarze saß etc. Auch das Ablesen der Milbe aus einer Bißstelle kann nach der Lokalität uns Schwierigkeiten machen. Zu solchen Stellen gehören das Augenlid jenseits der Cilien, der äußere Gehörgang, die Achselhöhle, die Harnröhrenmündung, das Scrotum etc.

Am 3.—7. Krankheitstage tritt das Exanthem auf, zunächst auf der Haut des Gesichtes, am frühesten an den Wangen, später am Rumpfe

und an den Extremitäten, in Form von unregelmäßigen, flachen, roten, kleinen oder großen Quaddeln, die nicht jucken — polymorphe exsudative Erytheme¹⁾). Häufig geschieht es, daß die schweren Allgemeinerscheinungen vor dem Ausbruch des Exanthems den Patienten stark belästigen. Das Exanthem kommt auf allen Teilen des Körpers vor und ein Unterschied zwischen Streck- und Beugeseiten in Bezug auf die Zahl der Quaddeln findet nicht statt. Nicht selten kommt es auch in der Hohlhand, auf der Fußsohle und dem behaarten Kopfteile vor. Bei der Berührung der Quaddeln mit der Hand erkennt man die Vielhöckerigkeit der Hautoberfläche. Uebt man auf die geröteten Quaddeln Druck aus, so erlassen sie anfänglich vollkommen, späterhin verschwindet die Röte aber schwer und es bleiben oft nach Druck blaßbraune Flecke zurück. Es wird von älteren Aerzten betont, daß das Exanthem von violetter Farbe selten vorkommt und ernste Bedeutung haben soll. Nicht selten beobachtete ich bei schweren Fällen Petechien zwischen Quaddeln. *Miliaria crystallina* entwickelt sich zuweilen an Bauch und Brust. Im vorgeschrittenen Stadium sieht man oft auf den Quaddeln hie und da die bläschenartigen Erhebungen der Epidermis, die später vertrocknen; dann sieht das Exanthem variolaähnlich aus. Vielfach geschieht es, daß die einzelnen Effloreszenzen stellenweise miteinander verschmelzen, namentlich im Gesicht, wobei sich Oedem der Gesichtshaut und Lider einstellt. In schweren Fällen tritt zuweilen das Exanthem in Nachschüben auf. Es verschwindet bei leichten Fällen nach einigen bis 4 oder 5 Tagen, bevor das Fieber abfällt, oder bei schweren Fällen dauert es über eine Woche, ja sogar bis zum Tode. Zu erwähnen ist, daß es nicht selten nur auf die Wangen beschränkt vorkommt und auf den anderen Körperteilen nicht zu finden ist. Das Exanthem kann bei leichten, aber selten auch bei schweren Fällen ganz fehlen. Beim Auftreten des Exanthems bemerkt man oft Schlingbeschwerden und am Gaumen nicht selten rote Flecke. Bei schweren Fällen tritt in der Rekonvaleszenz eine ziemlich starke Abschuppung der Haut, namentlich im Gesicht, auf, welche das Bild schwerster Vergiftung darstellt. Auch gehen die Haare aus, die sich aber später stets wieder ersetzen.

Als bemerkenswerte Veränderung des Blutes ist zu erwähnen, daß es schon während des Lebens mehr oder weniger seine Gerinnungsfähigkeit verliert. Als ich bei 3 Patienten oberflächliche, angeschwollene Axillar- und Inguinaldrüsen exstirpierte, mußte ich infolge einer fort-dauernden Blutung wiederholt den Verband wechseln, obwohl ich kein großes Gefäß verletzt hatte und daher beim Verbandwechsel nirgends blutende Gefäße finden konnte. Bei der Blutuntersuchung mußte ich oft an der Applikationsstelle eines Blutegels styptische Baumwolle zur Blutstillung anlegen. Auch die Gerinnung des entleerten Blutes war bedeutend verzögert. Zahl der roten Blutkörperchen pro Kubikmillimeter 4 800 000—5 200 000, Zahl der weißen Blutkörperchen 6000—8000, Hämoglobingehalt 40—75 Proz. der Norm (nach v. Fleischl).

Auch Störungen des Nervensystems erscheinen fast immer als ein ausgezeichnetes Symptom. Zuerst besteht meist Kopfschmerz, später Hyperästhesie. So wird durch einen schwachen Reiz eine abnorm starke Empfindung hervorgebracht. Auch findet sich bei schweren Fällen Druckschmerzhaftigkeit. Einzelne lebhaft klonische Zuckungen treten oft an den Muskeln des Auges, des Gesichtes und der Extremitäten auf.

1) Vergl. A. Jarisch, Hautkrankheiten. p. 94.

Bei schweren Formen ist die Krankheit unbeschreiblich schrecklich und es macht einen grauenhaften Eindruck, wenn der Patient den behandelnden Arzt um Hilfe bittet, oder stöhnend schreit, jeden Augenblick von seinen qualvollen Leiden befreit zu werden. Das Sensorium wird mehr und mehr gestört. Oefters zeigen sich Delirien, selten im Verlaufe maniakalische Anfälle. Allmählich bilden sich Somnolenz und dann Coma aus.

In späteren Stadien zeigt sich eine lebhaft injizierte Conjunctiva bulbi und der Blick wird starr. Im Höhestadium treten ziemlich lange dauernde Schwerhörigkeit und Ohrensausen ein, die später allmählich verschwinden. Lippen und Naseneingang sind trocken und bluten leicht. Die Zähne sind oft schwarz belegt. Die Zunge ist meist gelblichweiß belegt, später fuliginös. Nach dem Ausbruch des Exanthems klagen die Patienten oft über Schmerzen der Pharynx beim Schlucken der Speisen.

Katarrh des Kehlkopfes kommt häufig vor. Während sich über den Lungen nur selten eine ausgesprochene Dämpfung nachweisen läßt, sind doch häufig in den späteren Stadien neben nicht klingenden Rasselgeräuschen auch diejenigen klingenden Charakters wahrnehmbar. Das Sputum wird im Anfang meist vermißt, sollte es in späteren Stadien sich wieder einstellen, so ist es schleimig oder schleimig-eiterig. Atemfrequenz etwa 30—50 in der Minute. Die Herzdämpfung ist meist normal. Bisweilen hört man febrile systolische Geräusche.

Die Milz nimmt an Umfang zu und ist oft palpabel. Auch die Leber ist zuweilen vergrößert. Oft zeigt sich Druckempfindlichkeit in der epigastrischen Gegend. Singultus, Uebelkeit, Erbrechen werden bisweilen beobachtet.

Der Appetit ist später immer gestört. Durstvermehrung beobachtet man wohl immer. Der Stuhl ist meist verstopft. Blutiger Stuhl soll selten vorkommen.

Der Harn reagiert stark sauer, ist von rotgelber oder gelbroter Farbe. Die Menge ist vermindert. Das spezifische Gewicht beträgt 1015—1030. Später tritt meist Albuminurie auf, durch Esbachsches Albuminometer gemessen, immer nur geringen Grades. Im Harnsedimente kommen rote und farblose Blutkörperchen, Epithelien und reichlich körnige Cylinder vor. In allen untersuchten Fällen sowohl im Anfang als auch auf der Höhe der Krankheit gab der Harn die Ehrlichsche Diazoreaktion, während sich in denselben Fällen kein vermehrtes Indican zeigte. Nach der von Hlasiwetz und Habermann angegebenen Methode habe ich weder Leucin noch Tyrosin aus dem Harne darstellen können¹⁾. Harndrang wird hier nur selten beobachtet.

Der Tod tritt meist am 10.—13. Krankheitstage während des Fieberabfalls durch Herzlähmung, häufig unter den Zeichen des Lungenödems ein.

Wenn die Krankheit etwa 2 Wochen ohne bedenkliche Zeichen verläuft, so nimmt sie meist einen glücklichen Ausgang. Die Temperatur fällt allmählich ab, die Bißstelle wird durch Narbenbildung geschlossen, die Anschwellung der Lymphdrüsen nimmt ab, der Appetit wird gut, der Stuhl regelmäßig, die Harnmenge vermehrt und es erfolgt Genesung. Jedoch pflegt die Rekonvaleszenz längere Zeit in Anspruch zu nehmen. Die ganze Krankheitsdauer beträgt etwa 6 Wochen oder noch länger, besonders bei Greisen.

1) Vergl. Hoppe-Seyler, Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. 6. Aufl. p. 132. 187. 379.

Als Anomalien zu erwähnen sind die oft vorkommenden leichten und unausgebildeten Fälle, bei denen zwar die Bißstelle und die schmerzhaftige Anschwellung der nächstgelegenen Lymphdrüsen nicht fehlen, aber alle anderen Erscheinungen nur in geringem Grade ausgesprochen sind. Dabei ist das Fieber mäßig oder auffällig gering.

Eigentliche Komplikationen und Nachkrankheiten (außer katarrhalischer Pneumonie und akuter parenchymatöser Nephritis) habe ich bisher nicht beobachten können.

Diagnose.

Die Erkennung unserer Krankheit ist leicht. Eine Verwechslung mit einer anderen Krankheit ist kaum möglich, falls man einmal den ganzen Krankheitsverlauf genau beobachtet hat. Wer aber dieselbe niemals kennen gelernt hat, der könnte sie leicht mit einem schweren Abdominaltyphus verwechseln, zumal, wenn man die Hauptmerkmale, den charakteristischen Schorf und die schmerzhaftige Anschwellung der benachbarten Lymphdrüsen, außer acht läßt. Von Milzbrand unterscheidet sie sich durch das Fehlen der Milzbrandbacillen, geringe Entzündungserscheinungen der Umgebung des Schorfes, den typischen Fieberverlauf und das Exanthem; von Pest unter Berücksichtigung der ursächlichen Verhältnisse und Hauptsymptome weiter durch keine Neigung der angeschwollenen Lymphdrüsen zur Vereiterung. Auch hat man bei der Diagnose auf die venerische, skrofulöse und andere entzündliche Lymphdrüsenanschwellung zu achten.

Prognose.

In jedem Falle ist die Vorhersage bei der Kedani-Krankheit mit Vorsicht zu stellen. Denn die Krankheit ist nicht selten so veränderlich, daß derjenige Patient, der am Abend kein bedenkliches Zeichen hat, am nächsten Morgen plötzlich zu Grunde geht. Der Tod erfolgt, wie schon erwähnt, etwa am 10.—13. Krankheitstage am meisten, vorher und nachher wird die Mortalität allmählich seltener. Hier in Akita-Ken ist sie meiner Beobachtung nach etwa 40 Proz., während sie von älteren Aerzten auf 70 Proz. oder noch mehr angegeben wird. In dieser Gegend ist die Krankheit im allgemeinen sehr gefürchtet, weil bei schweren Formen nur wenige mit dem Leben davon kommen. Es geschah im vorigen Jahre sogar, daß ein 28-jähriger kräftiger Bauer, als er von dem Befallensein durch die Milbe von seiner Umgebung in Kenntnis gesetzt wurde, sogleich in Ohnmacht sank und unter großer Beängstigung nach wenigen Tagen starb.

Therapie.

Die Prophylaxis muß der Aetiologie entsprechend eine generelle und eine individuelle sein. Man hat vor allem dafür zu sorgen, daß man an beiden Seiten der genannten Flüsse durch genügende Eindämmung Ueberschwemmungen verhütet und dann Kulturen einführt. Wenn die Assanierung des Bodens rationell durchgeführt wird, so werden allmählich die Kedani-Milben und mit ihnen die Krankheit spurlos verschwinden.

Die individuelle Prophylaxis besteht darin, daß man durch gegen die Milbe äußerst giftig wirkende Medikamente das Befallenwerden durch dieselben verhütet. Wenn man die lebhaft bewegliche Milbe auf das mit 1—5-proz. Karbolsäure oder mit Benzin, Perubalsam, Pfefferminzöl etc. befeuchtete japanische dünne Papier legt, geht sie wie vom Blitz

geführt rasch zu Grunde. Dasselbe Resultat wird erreicht durch Zerstäubung der obengenannten Mittel mit einem Spray. Auch stirbt die lebende Milbe durch schwefligsaure Dämpfe sofort. Bei den Bauern der Gegend ist aber der Gebrauch, die Prädispositionskörperteile, wie Achselhöhle, Inguinalgegend, zur Verhütung gegen das Befallenwerden durch die Milbe mit Schwefelpulver einzureiben, was nach meiner Untersuchung nicht genügt, die Milbe zu töten. Man muß die beim Eintritt in das gefährliche Terrain getragenen Kleider mit 1—5-proz. Karbolsäurelösung einstäuben oder mit schwefligsauren Dämpfen durchräuchern. Kehrt man nach Hause zurück, so soll man die noch einmal damit eingestäubten oder durchräucherten Kleider an die Wand außerhalb der Wohnstube hängen und sobald als möglich ein Bad nehmen und sich mit Seife abwaschen. Baden und Waschen sind außerordentlich wichtig, denn die Milben dringen nicht sogleich in die Haut ein, sondern bleiben eine Zeitlang an den Kleidern oder auf dem Körper haften. Wer einen ganzen Tag in der gefährlichen Gegend arbeiten muß, der soll diese Prozedur öfters wiederholen und sich mittags und abends baden. Wenn man diese prophylaktische Maßregel streng befolgt, so kann man wohl mit Sicherheit vor dem Befallenwerden durch die Milbe und damit auch vor der Krankheit geschützt werden, was ich selbst häufig erfahren habe. So wird die Bezirksbehörde auf meine Veranlassung in Bälde eine freie öffentliche Badeanstalt begründen und jedem Arbeiter dieser armen Volksklasse einen einfach aus Blech konstruierten Zerstäubungsapparat und Karbolsäurelösung in die Hand geben.

Wenn man von den Milben befallen wird, so fühlt man meist bei der leichten Berührung der Kleider oder mit dem Finger einen stechenden Schmerz, desgleichen auch beim Baden, wodurch erst die befallende Milbe als ein rotes Pünktchen bemerkt wird. Auch läßt sich gewöhnlich durch die oben erwähnte Hyperalgesie die befallende Milbe oder die Bißstelle (einige Tage nach dem Ablesen oder Abgehen der Milbe) leicht erkennen. Die Bißstelle nach der Schorfbildung ist aber nicht mehr druckempfindlich. Findet man die befallende Milbe auf, so soll man sie möglichst schnell mit Nadeln ablesen, ohne sie zu zerquetschen oder zu zerreißen. Aber, wie schon erwähnt, kommt es häufig vor, daß man nicht nur die befallende Milbe, sondern auch die virulente Bißstelle bis zum Ausbruch der Krankheit nicht bemerkt. So empfehle ich denjenigen, die täglich das gefährliche Terrain besuchen müssen, Inguinal-, Axillar-, Cervikaldrüsen tüchtig zu palpieren. Wenn man die angeschwollene und durch Fingerdruck schmerzhaft Lymphdrüse bemerkt und in deren Nähe die virulente Bißstelle auffindet, soll die Stelle unbedingt frühzeitig exstirpiert oder kauterisiert werden, bevor noch Allgemeinerscheinungen zur Ausbildung gelangt sind. Ist die Krankheit zum Ausbruch gekommen, so helfen Mittel wie Chinin, salicylsaures Natrium, Arsenik, Jodkalium, Quecksilberpräparate etc., welche von mir wiederholt versucht wurden, nichts.

Die Bäderbehandlung scheint vorteilhaft zu sein. Da dieselbe aber bei uns noch nicht im allgemeinen zur Anwendung kommt und die Patienten große Abneigung gegen solche zeigen, so habe ich darüber nur wenig Erfahrung.

Wie schon erwähnt, kann die Herzschwäche meist den Tod bedingen, deshalb soll man vor allem auf das Verhalten des Herzens sorgfältig achten. Im übrigen kann die Behandlung nur eine rein symptomatische sein.

Nachdruck verboten.

Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte.

[Aus dem hygienischen Institute der deutschen Universität Prag (Vorstand: Prof. F. Hueppe).]

Von Prof. Dr. Oskar Bail und Dr. Edmund Weil.

(Mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

(Fortsetzung.)

Daß Choleraexsudat und Choleraextrakt, nach Wassermann-Citron natürliches und künstliches Aggressin, einfach miteinander nicht zu vergleichen sind, geht aus solchen Versuchen wohl klar hervor; das sind mehr wie bloß quantitative Unterschiede. Dabei wollen wir kein besonderes Gewicht auf den Umstand legen, daß einige der in Tabelle VIII erwähnten Choleraexsudate die schwache Wirkung des normalen Serums erhöhten, was bei dem Komplementgehalt derselben nicht weiter auffallend wäre. Die hierauf untersuchten beiden Exsudate 277 und 279 ließen an sich Wachstum zu, ergaben aber mit 0,0005 und 0,001 ccm Immunserum starke Bakterizidie.

Würden also natürliche Choleraaggressine überhaupt die Säftebakteriolyse wesentlich beeinflussen, auf die Komplemente, wie Citron neuestens annimmt, wirkten sie am allerwenigsten.

Tabelle IX.

Exsudate der 3 im Versuch der Tabelle II verwendeten Typhusmeerschweinchen mit einem Keimgehalt von ca. 10 000, 20 000, 50 000 Keimen pro 0,2 ccm. Zum Vergleich dienen 3 Typhusextrakte a, b, c, über deren Herstellung Näheres in Tabelle X mitgeteilt wird. Ihr Keimgehalt beträgt 1900, 4000, 12 000 pro 0,2 ccm. Einsaat 4000.

	a) Serum ohne Typhus- immuns.	b) Serum mit je 0,001 ccm S. „Edgar“
1) 0,5 ccm Normalmeerschweinchenserum + 0,05 ccm NaCl-Lösung	1296	1 469
2) 0,5 „ „ „ + 0,05 „ Exsudat a	2960	494
3) 0,5 „ „ „ + 0,05 „ „ b	1744	1 328
4) 0,5 „ „ „ + 0,05 „ „ c	1328	1 576
5) 0,5 „ „ „ + 0,05 „ Extrakt a	üb. 10 000	9 800
6) 0,5 „ „ „ + 0,05 „ „ b	ca. 15 000	11 000
7) 0,5 „ „ „ + 0,05 „ „ c	7000	7 800

Wir glauben mit Recht auf derartige bakteriolytische Versuche einen größeren Wert legen zu können, als auf hämolytische, wie sie Citron zur Erhärtung seiner Ansichten allein angestellt hat. Dennoch sollen auch einige solche hier Platz finden, da wir Citrons Resultate für Typhus und Cholera nur teilweise bestätigen können. Ueber den Grund folgt weiter unten Näheres (s. Tabelle X).

Das frühere Eintreten der Blutlösungen in einige Proben erklärt sich einfach daraus, daß die Exsudate allein, in der Menge von 0,2 ccm deutlich, wenn auch nur unvollständig mit hämolytischen Ambozeptoren lösten (s. Tabelle XI).

Auch hier enthielten die Exsudate selbst blutlösendes Komplement, und zwar sehr viel davon (s. Tabelle XII).

Tabelle X.

In der mit A bezeichneten Versuchshälfte wurde die Lösung von Rinderblut mit je 0,005 ccm Ambozeptor (Serum eines mit Rinderblut behandelten Kaninchens) und je 0,05 ccm Meerschweinchenserum als Komplement studiert, in der Hälfte B die Hämolyse von Pferdeblut mit je 0,005 ccm Ambozeptor (Serum eines mit Pferdeblut behandelten Kalbes) und je 0,1 ccm Kaninchenserum. Wie bei allen Hämolysestudien, wurden die Mischungen von Komplement, Exsudat bezw. Extrakt und Immunsrum 1 Stunde bei 37° gehalten, ehe der hämolytische Ambozeptor und die 2mal gewaschenen Blutkörperchen zugefügt wurden. In diesem Versuche wurden die 3 Exsudate der Typhusmeerschweinchen der Tabellen II und IX und 3 Typhusbacillenextrakte verwendet, die nach Wassermann-Citron mittels 2-tägigen Schüttelns bei Zimmertemperatur hergestellt waren, und zwar wurde so extrahiert: Für Extrakt a eine Typhusagarkultur für 2 ccm dest. Wasser, für b ebensoviel Kultur für 2 ccm frisches Meerschweinchenserum. Der Extrakt c war so gewonnen, daß der abzentrifugierte Satz des Exsudates des ersten Typhusmeerschweinchens, der fast nur aus Bacillen mit sehr wenig Zellen bestand, in ebensoviel Wasser aufgenommen und 2 Tage geschüttelt wurde, als die Menge des Exsudates betragen hatte. Exsudate wie Extrakte waren klar zentrifugiert.

				Hämolyse		Bemerkungen
				A	B	
1)	Kompl. + 0,01 ccm Ser. „Edgar“	+ 0,05 ccm Exsudat I		vollst.	vollständ.	Lösung früher als in der Kontr. in A geringe zeitliche Hemmung
2)	" + 0,01 " " "	+ 0,15 " " I				
3)	" + 0,01 " " "	+ 0,05 " " II		vollst.	vollständ.	
4)	" + 0,01 " " "	+ 0,15 " " II				
5)	" + 0,01 " " "	+ 0,05 " " III		vollst.	vollständ.	Lös. etwas früher als in der Kontr. geringe zeitliche Hemmung in 12
6)	" + 0,01 " " "	+ 0,15 " " III				
7)	" + 0,01 " " "	+ 0,05 Extrakt a		fast vollst.	fast vollst.	
8)	" + 0,01 " " "	+ 0,15 " " b		keine	keine	
9)	" + 0,01 " " "	+ 0,05 " " b				starke Hemmung
10)	" + 0,01 " " "	+ 0,15 " " b		vollst.	vollständ.	
11)	" + 0,01 " " "	+ 0,05 " " c				
12)	" + 0,01 " " "	+ 0,15 " " c		vollst.	vollständ.	
13)	" + 0,15 " Exsudat I					
14)	" + 0,15 " " II			vollst.	vollständ.	
15)	" + 0,15 " " III					
16)	" + 0,15 " Extrakt a			fast vollst.	fast vollst.	
17)	" + 0,15 " " b			vollständ.	vollständ.	
18)	" + 0,15 " " c			vollständ.	vollständ.	

Die üblichen Kontrollen zeigten das typische Verhalten.

Tabelle XI.

Versuchsanordnung wie in Tabelle X. Pferdeblut mit 0,005 ccm des entsprechenden Ambozeptors. Untersucht wird der Einfluß der Kaninchenexsudate 77, 78, 79 (vergl. Tabelle I) und der in Tabelle X angegebenen Extrakte a und b. 0,1 ccm Kaninchenserum als Komplement. Als Typhusimmunkörper wird diesmal Serum eines mit toten Typhusbacillen behandelten Kaninchens verwendet.

				Hämolyse	Bemerkungen
1)	Kompl. + 0,005 ccm Typhusserum	+ 0,02 ccm Exsudat 77		vollst.	Lös. deutl. früher als in der Kontr. in 6 geringe zeitliche Hemmung
2)	" + 0,005 " "	+ 0,1 " " 77			
3)	" + 0,005 " "	+ 0,02 " " 78		vollst.	
4)	" + 0,005 " "	+ 0,1 " " 78			
5)	" + 0,005 " "	+ 0,02 " " 79		vollst.	Hemm. unzweid.
6)	" + 0,005 " "	+ 0,1 " " 79			
7)	" + 0,005 " "	+ 0,02 Extrakt a		sehr stark	
8)	" + 0,005 " "	+ 0,1 " " a		keine	
9)	" + 0,005 " "	+ 0,02 " " b			
10)	" + 0,005 " "	+ 0,1 " " b		vollst.	

Kontrollen zeigen typisches Verhalten.

Tabelle XII.

Pferdeblut mit dem entsprechenden Ambozeptor (0,005 ccm).

					Hämolyse
1)	0,005 ccm Ambozeptor	+	0,075 ccm Exsudat	77	deutlich, aber schwach.
2)	0,005 "	+	0,15 "	77	vollständig
3)	0,005 "	+	0,075 "	78	} vollständig
4)	0,005 "	+	0,15 "	78	
5)	0,005 "	+	0,075 "	79	
6)	0,005 "	+	0,15 "	79	sehr stark, aber nicht vollst.
7)	0,005 "	+	0,075 "	Normalkaninchen-	vollständig
				serum	} vollständig
8)	0,005 "	+	0,15 "	do.	

Wir sind somit nicht in der Lage, für richtig, so zu sagen rein gewonnene aggressive Exsudate des Typhusbacillus die Versuche Citrons bestätigen zu können. Komplemente waren sie so wenig zu binden imstande, daß sie sogar selbst noch zum Teil komplementär wirkten. An sich lösten sie nicht, was deshalb nicht unwichtig ist, zu betonen, weil mit Exsudaten mancher Mikroben (Staphylo- und Streptokokken), die selbst hochgradig hämolytisch wirken, ein solcher Versuch überhaupt undurchführbar wäre. Wir können auch den Grund des abweichenden Resultates mit ziemlicher Sicherheit angeben. Er ist in dem von uns für Halbparasiten öfters hervorgehobenen Umstande zu suchen, daß nicht jedes Exsudat aggressiv ist (11) und in dem weiteren, daß nicht jedes aggressive Exsudat die Aggressivität rein enthält. Neben der aggressiven Substanz, wenn eine solche besonders existiert, kann ein Exsudat oder Oedem gewöhnliche Bakteriensubstanz, das ursprüngliche „künstliche Aggressin“ Wassermanns und Citrons, enthalten, und solche ruft dann das Phänomen der Hämolysebehinderung auf irgend eine Weise hervor. Aber Citron vergißt auf dieser Seite seiner Arbeit, daß er kurz vorher die Anwesenheit anderer, z. B. der agglutinablen Bakteriensubstanz, in seinen Extrakten beobachtet und halb bedauert hat, und daß man leicht einwenden könnte, die ganze Hämolysebehinderung sei z. B. auf die agglutinable, nicht auf die aggressive Substanz zurückzuführen. Citron wird diesen Einwand schwerlich widerlegen können, besonders wenn sich derselbe auf folgendes einfache Experiment stützt. Man macht ein „künstliches Aggressin“ durch Schütteln lebender Bacillen mit Wasser und ein noch künstlicheres, indem man ebensoviel Bacillen bei 60° tötet und mit gleichviel Wasser bei 60° einige Stunden extrahiert, wobei also nach Citrons eigenen Angaben nicht viel Aussicht zur Gewinnung aggressiver Wirkung besteht. Aber beide hemmen die Hämolyse und, wie wir uns insbesondere bei Cholera überzeugen konnten, das bei 60° hergestellte oft viel stärker, so daß weniger als 0,01 ccm mit dem entsprechenden Ambozeptor zusammen absolut hemmte. Wir können Wassermann und seinen Mitarbeitern zugeben, daß die Hämolysebehinderung ein Reagens auf gelöste Bakteriensubstanz, auf das erste „künstliche Aggressin“ ist, für das wirkliche Aggressin hat diese Methode keine Bedeutung.

Dabei darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß die infekionsbefördernde Eigenschaft, und zwar wie jeder einfache Pfeiffersche Versuch lehrt, durch Aufhebung der Bakteriolyse, den bei 60° hergestellten Extrakten in hohem Maße zukommt. Citron gerät also neuerlich mit sich selbst in Widerspruch, wenn er nur die infekionsbefördernde Wirkung als Grundeigenschaft der Aggressine ansieht, aus der sich alle anderen ableiten, und sich durch einfache Versuche wird überzeugen

müssen, daß diese Grundeigenschaft, und zwar in der von ihm gewünschten Weise der Bakteriolysehemmung, Bakterienpräparaten zukommt, deren Gewinnungsart nach ihm selbst das Vorhandensein von Aggressivität unwahrscheinlich macht. Sollte es vielleicht so weit kommen, daß Citron vom Mai 1906 mit uns gemeinsam Front macht gegen Wassermann und Citron vom Sommer 1905?

Ein Beispiel dafür, wie Hämolysebehinderung auch durch natürlich aggressive Exsudate zu stande kommt, bietet der Cholera vibrio.

Tabelle XIII.

Wie in Tabelle X, bedeutet die mit A bezeichnete Hälfte einen Versuch mit Rinderblut, B mit Pferdeblut und den entsprechenden Ambozeptoren. Es wurden die Exsudate der in den Tabellen VII und VIII verzeichneten Cholera meerschweinchen verwendet, ebenso die Extrakte. Für die Hälfte A 0,05 ccm Meerschweinchenserum, für B 0,1 ccm Kaninchenserum als Komplement.

							Hämolyse	
							A	B
1)	Kompl.	+ 0,01	ccm Choleraserum	+ 0,01	ccm Exsudat	275	schwach	—
2)	"	+ 0,01	"	+ 0,05	"	275	keine	—
3)	"	+ 0,01	"	+ 0,1	"	275	keine	—
4)	"	+ 0,01	"	+ 0,01	"	276	vollständig	—
5)	"	+ 0,01	"	+ 0,05	"	276	vollständig	vollständig
6)	"	+ 0,01	"	+ 0,1	"	276	Spur	vollständig
7)	"	+ 0,01	"	+ 0,01	"	277	vollständig	—
8)	"	+ 0,01	"	+ 0,05	"	277	vollständig	vollständig
9)	"	+ 0,01	"	+ 0,1	"	277	Spur	vollständig
10)	"	+ 0,01	"	+ 0,01	"	278	vollständig	—
11)	"	+ 0,01	"	+ 0,05	"	278	fast vollst.	vollständig
12)	"	+ 0,01	"	+ 0,1	"	278	Spur	vollständig
13)	"	+ 0,01	"	+ 0,01	"	279	vollständig	—
14)	"	+ 0,01	"	+ 0,05	"	279	schwach	vollständig
15)	"	+ 0,01	"	+ 0,1	"	279	keine	vollständig
16)	"	+ 0,01	"	+ 0,01	Extrakt	}	keine	keine
17)	"	+ 0,01	"	+ 0,05	"			
18)	"	+ 0,01	"	+ 0,1	"			

Komplement mit Exsudat ohne Choleraimmunkörper wurde nicht gehemmt, Extrakt allein (0,1 ccm) zeigte starke, aber nur zeitliche Hemmung. Die Kontrollen waren typisch.

In diesem Versuche war zunächst sehr auffallend, daß die Hämolysehemmung, die bei Verwendung von Meerschweinchenserum als Komplement und Rinderblut, zwar meist unverhältnismäßig schwächer als in Extrakte, aber doch vorhanden war, für Pferdeblut und Kaninchenkomplement einfach fehlte. Sie blieb auch aus, als die Menge des Exsudates bis auf 0,25 ccm erhöht wurde.

Tabelle XIV.

Die gleichen Versuchsflüssigkeiten wie in der Hälfte B des Versuches der Tabelle XIII.

1)	0,1 ccm Kaninchenkompl.	+ 0,01 ccm Choleraser.	+ 0,25 ccm Exsudat	276	} vollständige Lösung	
2)	0,1 "	+ 0,01 "	+ 0,25 "	277		
3)	0,1 "	+ 0,01 "	+ 0,25 "	278		
4)	0,1 "	+ 0,01 "	+ 0,25 "	279		
5)	0,1 "	+ 0,01 "	+ 0,25 " Extrakt		keine Lösg.	
6)	} ebenso, aber ohne Choleraserum					} vollständige Lösung
7)						
8)						
9)						
10)						starke Hemmung

Die Lösungen traten zeitlich etwas früher ein als in den sonst typischen Kontrollen.

Wir können hier nicht auf die etwaige Ursache der bei Pferde- und Rinderblut abweichenden Hämolyse eingehen, die vermutlich in der Art des verwendeten Komplementes liegt¹⁾. Die Differenzen zwischen Extrakt und aggressivem Exsudate sind sehr erheblich, aber wenn man nur den Versuch mit Rinderblut berücksichtigen wollte, ist doch eine zweifellose Hemmung da, die in den Exsudaten 276—278 bei 0,1 ccm beginnt, bei 279 stärker ist und bei Exsudat 275 der des Extraktes nahekommmt. Wenn also wirklich die Bakteriolysehemmung auf Bakterienteilchen zurückzuführen ist, so heißt das, daß der Gehalt an solchen ein sehr schwankender sein kann, daß er bei Impfung mit großen Kulturmengen sehr hoch wird, dann absinken und wieder anschwellen kann. Nun haben wir in zahlreichen, völlig übereinstimmend verlaufenden Versuchen feststellen können, daß bei Serienimpfungen die Aggressivität der Exsudate steigt, bis schließlich infolge der Verwendung eines widerstandsfähigeren (älteren?) Tieres oder sonst aus einem Grunde die Gefahr des Aufhörens der Serie eintritt. Mit steigender Aggressivität des Exsudates nimmt aber die hämolysehemmende Kraft desselben ab, so daß Citron ganz unmöglich recht haben kann, wenn er beide Funktionen derselben „Substanz“ zuschreiben will.

Aber lehrreich bleiben die Versuche doch, besonders wenn man sie mit den früher angeführten Typhusversuchen vergleicht. Bei diesen ist die Hämolysehemmung der Exsudate so gut wie nicht vorhanden, d. h. es fehlen gewöhnliche Bakterienteilchen, während kaum je ein Typhus-exsudat eines Meerschweinchens nicht aggressiv ist. Es findet also im Tiere eine wesentliche Auflösung von Bakteriensubstanz gar nicht statt, was in bester Uebereinstimmung mit der Tatsache steht, daß Typhusbacillen im Tiere schon nach kurzer Zeit nicht einmal der Bakteriolyse mit Immunserum zugänglich sind. Bei Choleravibrionen ist dies nicht der Fall oder es ist wenigstens nur sehr schwer zu erreichen und hier enthalten die Exsudate auch gelöste Bacillenleiber. Daß diese bei Injektion großer Kulturmengen besonders reichlich sind, ist bei der Labilität der Vibrionen in Kulturen (Gottschlich und Weygand) nicht verwunderlich, daß sie bei Gefahr des Abbruches einer Serienimpfung sich ebenfalls vermehren, ist interessant und einer weiteren Verfolgung wert; jedenfalls ist der Schluß naheliegend, daß es auf den Verlauf der Infektion ankommt, ob ein Tier in seinem Exsudate gelöste Bakterienleiber in größerer Menge enthält. Es ist auch für die Aggressivität eines Exsudates bestimmend, nur im umgekehrten Sinne, und es sollte uns gar nicht wunder nehmen, wenn Aggressivität und Gehalt an Bakteriensubstanz, bestimmt durch Hämolysehemmung, im umgekehrten Verhältnisse stünden.

Es erscheint jetzt auch eine Tatsache erklärt, deren wir bereits früher Erwähnung getan haben. Mit Typhusaggressinen ist es nämlich verhältnismäßig leicht, Immunität zu erreichen, die sich in der Bauchhöhle von Meerschweinchen als bakterizide nicht erkennen läßt, bei Cholera gelang es nie, eine Immunität ohne Pfeiffersches Phänomen zu erzielen. Bedenkt man, wie wenig Bacillensubstanz nach den Versuchen

1) Abgesehen von diesem Versuche, hatten wir überhaupt bei Versuchen der Hämolysehemmung durch Bakterienteilchen mehrfach Gelegenheit, zu beobachten, daß deren hemmende Wirkung sich oft sehr rasch, sozusagen unter der Hand ändert, so daß eine diagnostische Verwertung des Phänomens für Bakteriensubstanz uns sehr problematisch erscheint, wenn nicht ganz bestimmte Vorschriften (z. B. über die Art des Komplementes) gegeben werden können.

von Friedberger nötig ist, um die Bildung von Choleraambozeptoren zu ermöglichen, so wird der Befund völlig verständlich.

Hier sei auch noch kurz auf die Hämolysehemmung des Typhuswasserextraktes c in Tabelle X eingegangen.

Dieser war aus der Gesamtmenge tierischer Bacillen nach den Angaben Wassermann-Citrons mit ebensoviel Wasser als Exsudat vorhanden war, hergestellt worden, hemmte aber die Hämolyse kaum. Wer die Ergebnisse von Reagenzglasversuchen leichten Herzens auf den Tierkörper überträgt, wie es leider nur allzu üblich geworden ist, kann daraus nur den Schluß ziehen, daß entweder Bacillen, die im Tiere gewachsen sind, gar keine Substanz abgeben, die hämolysehemmend wirkt, oder daß dazu so ungeheure Mengen Bacillen erforderlich sind, daß sie im Tiere gar nicht heranwachsen können, um die angesammelte Flüssigkeit wirksam zu machen. Da aber die hämolysehemmende Substanz mit den Aggressinen wesentlich identisch sein soll und sich von Typhusbacillen nach Wassermann und Citron im Schüttelapparate wiederum künstliche Aggressine gewinnen lassen, so dürften sich im Tiere gar keine Aggressine bilden können. Daß im Tiere für tierische Bacillen bessere „Extraktionsbedingungen“ da wären, kann Citron diesmal nicht behaupten, obwohl er solche Erklärungen, die zur Zeit weder im positiven noch im negativen Sinne demonstrierbar sind, sehr liebt. Denn das Exsudat, das die Bacillen geliefert hat, hemmt ja die Hämolyse auch nicht!

Ganz kurz sei noch auf unser Beweismaterial eingegangen, das sich auf die Präzipitation stützt, ohne daß wir Versuchstabellen einfügen. Wassermann-Citronsche Extrakte, wie auch solche, die z. B. bei 60° gewonnen wurden, sind so reich an fällbarer Substanz, daß sie nicht nur mit dem zugehörigen Immunserum, sondern sogar mit normalem Rinderserum reichlich Niederschläge in kürzester Zeit geben. Hingegen sind wirksame aggressive Exsudate daran so arm, daß mit Normalserum niemals, mit Immunserum¹⁾ nur ein sehr geringer Niederschlag entsteht, der aber gänzlich ausbleibt, wenn durch geeignete Passage das Exsudat aggressiver, aber, wie bereits die Versuche der Hämolysehemmung zeigen, arm an Bacillensubstanz wird.

Was nun das Wesen der Aggressivität betrifft, so war und ist es uns heute noch voll im Bewußtsein, daß die Definition: Abhaltung oder Lahmlegung der natürlichen Schutzkräfte ein anscheinend ganz klarer, aber ziemlich leerer Begriff ist, solange nicht diese Schutzkräfte selbst genauer angegeben werden können und die Art ihrer Paralyisierung gezeigt werden kann.

1) Wir benutzten unter anderem das Serum eines Kaninchens, das intravenös mit Emulsion von Choleraavibrien, die 2 Stunden auf 60° erhitzt waren, vorbehandelt war und außerordentlich stark präzipitierte.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über die Aggressinwirkung des Bacillus pneumoniae Friedländer.

[Aus dem hygienischen Institute der k. k. Universität in Innsbruck.
(Vorstand: Prof. A. Lode).]

Von k. u. k. Regimentsarzt Dr. Franz Ballner.

(Fortsetzung.)

Versuch II.

Zur Gewinnung des Exsudates wurde einem Meerschweinchen $\frac{1}{10}$ ccm einer Aufschwemmung von einer Agarkultur in 10 ccm Kochsalzlösung intrapleurale injiziert. Tod nach 18 Stunden. In den Pleurahöhlen ca. 2 ccm blutiges, zähes Exsudat; dasselbe wird, auf 5 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung gebracht, in eine $\frac{1}{2}$ -proz. Karbolsäurelösung umgewandelt und hierauf durch 1 Stunde auf 45° C erwärmt; dadurch ist es steril geworden.

Exsudat- menge	Bacillen	Erfolg	Bemerkungen
—	$\frac{1}{20}$ Agar- kultur intra- peritoneal	lebt	
2 ccm Meer- schweinchen- exsudat intra- peritoneal	$\frac{1}{200}$ Agar- kultur intra- peritoneal	Tod nach 14 Stunden	In der Bauchhöhle ca. $\frac{1}{2}$ ccm dickes, schleimiges Exsudat, fast nur aus Friedländer-Bacillen bestehend, nur ganz vereinzelt kleine polynukleäre Leukocyten. Aus Herzblut und Leber mikroskopisch und kulturell Friedländer-Bacillen nachzuweisen

Versuch III.

3 Meerschweinchen erhalten intrapleurale je 1 ccm einer Aufschwemmung von einer Oese Bacillus pneumoniae Friedländer in 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Das erste Tier starb nach 36, das zweite nach 68 und das dritte nach 72 Stunden. Im ganzen liefern die

Exsudat- menge	Bacillen	Erfolg	Bemerkungen
—	$\frac{1}{200}$ Agar- kultur	Ueberlebt die Infektion	
5 ccm	$\frac{1}{200}$ Agar- kultur	Tod nach 16 Stunden	In der Bauchhöhle ca. 3 ccm leicht blutig gefärbtes Exsudat, aus dem sich mikroskopisch wie kulturell Friedländer-Bacillen nachweisen lassen. Auch der Agarstrich aus der Leber läßt Wachstum von Friedländer-Bacillen erkennen
5 ccm	$\frac{1}{200}$ Agar- kultur	Ueberlebt die Infektion	Das Tier wurde zur Immunisierung mit Aggressin verwendet, ging aber nach der zweiten Injektion, und zwar 4 Wochen nach derselben, zu Grunde
5 ccm	$\frac{1}{200}$ Agar- kultur	Tod nach 30 Stunden	Sektionsbefund wie bei den früheren, an Exsudatwirkung gestorbenen Tieren

3 Tiere 15 ccm Exsudat, das nach vorheriger guter Durchmischung und Sterilisierung für die nachfolgenden intraperitonealen Injektionen von Kaninchen verwendet wurde.

Versuch IV.

Behufs Gewinnung von größeren Mengen von aggressinhaltigem Exsudat wurden 6 Meerschweinchen mit ganz geringen Mengen von 24-stündiger Agarkultur von *Bacillus pneumoniae* Friedländer intrapleurale infiziert. Die Tiere starben innerhalb eines Zeitraumes von 24—49 Stunden, sämtliche unter septikämischer Verbreitung des zur

Exsudat-menge	Bacillen	Erfolg	Bemerkungen
—	$\frac{1}{200}$ Agar-kultur	lebt	Das Peritonealexsudat nach 23 Stunden ist schleimig, wasserhell, besteht bei mikroskopischer Betrachtung nur aus Leukocyten, während sich Bacillen nicht erkennen lassen. Die aus dem Exsudate angelegten Kulturen bleiben steril
4 ccm	—	lebt	Wurde für Immunisierung mit aggressinhaltigem Exsudat verwendet
4 ccm	$\frac{1}{200}$ Agar-kultur	Tod nach 12 Stunden	Unter dem Bilde einer akuten Infektion gestorben. Die Bauchhöhle nahezu exsudatfrei, nur ganz geringe Mengen einer leicht rot gefärbten Flüssigkeit enthaltend, in der mikroskopisch fast gar keine zelligen Elemente, sondern nur Friedländer-Bacillen zu sehen sind
$\frac{1}{2}$ ccm	$\frac{1}{200}$ Agar-kultur	Tod nach 40 Stunden	Nach 23 Stunden finden sich im Peritonealexsudat Leukocyten in kleiner Anzahl. Bei der Sektion erwiesen sich Leber, Herzblut und Peritonealexsudat mikroskopisch frei von Friedländer-Bacillen, auch kulturell konnten solche nicht nachgewiesen werden
4 ccm	$\frac{1}{200}$ Agar-kultur	lebt	Das Peritonealexsudat nach 22 Stunden ist dünn, wasserhell, enthält wenige zellige Elemente und nicht die geringste Spur von Mikroorganismen. Auch die Kultur desselben auf Agar bleibt steril
4 ccm	$\frac{1}{200}$ Agar-kultur	lebt	Das Peritonealexsudat nach 22 Stunden ist dick, rötlich-braun und enthält massenhaft kleine und große ein- und mehrkernige Leukocyten, dazwischen in großer Zahl Friedländer-Bacillen in den verschiedenartigsten Formen. Neben kleinen Formen von gewöhnlichem Aussehen sind solche in stark gequollenem Zustande sichtbar. Phagocytose konnte nicht beobachtet werden
4 ccm	$\frac{1}{200}$ Agar-kultur	lebt	Das Peritonealexsudat nach 22 Stunden ist dünn, flüssig und wasserhell, das mikroskopische Bild desselben zeigt zahlreiche Leukocyten, dagegen keine Mikroorganismen, die sich auch durch die Kultur nicht erkennen lassen
4 ccm	$\frac{1}{200}$ Agar-kultur	Tod nach 15 Stunden	In der Bauchhöhle ganz geringe Mengen eines schleimigen, braunrot gefärbten Exsudates, das nur wenige zellige Elemente, dafür aber massenhaft Friedländer-Bacillen enthält. Der Agarstrich aus der Leber zeigt Wachstum von <i>Bacillus</i> Friedländer

Infektion verwendeten Mikroorganismus. Die Exsudate wurden miteinander gemischt, in eine $\frac{1}{2}$ -proz. Karbolsäurelösung umgewandelt, durch 2 Stunden auf 45° C erwärmt und hierauf zentrifugiert. Der Nachweis der Aggressinwirkung erfolgte wieder an Kaninchen und zwar bei intraperitonealer Infektion derselben.

Es ist wohl durch diese Versuche der Nachweis erbracht, daß bis zu einem gewissen Grade tatsächlich auch beim *Bacillus pneumoniae* Friedländer eine infektionsbefördernde Wirkung vorliegt, indem weit unter der tödlichen Dosis liegende Mengen von Mikroorganismenmaterial bei gleichzeitiger Mitwirkung von Exsudaten zu tödlichen gemacht werden können und den Tod des Versuchstieres in ausgesprochener Weise beschleunigen. Während in einer ganzen Reihe von Fällen die Menge von $\frac{1}{20}$ Agarkultur, den Kaninchen intraperitoneal injiziert, niemals einen tödlichen Ausgang zur Folge hatte, vermag unter Beigabe von Exsudaten von Meerschweinchen, die an Infektion mit Friedländer-Bacillen gestorben sind, schon die Menge von $\frac{1}{200}$ Agarkultur, also die 10mal geringere Quantität, eine tödliche Wirkung zu erzielen. Der Sektionsbefund der der Infektion erlegenen Tiere läßt meist eine bedeutende Vermehrung der in die Bauchhöhle injizierten Bacillen erkennen, indem die schleimigen Massen, welche überall die Organe der Bauchhöhle überdecken, fast ausschließlich aus *Bacillus pneumoniae* Friedländer bestehen und gewissermaßen eine Reinkultur desselben darstellen. Die mikroskopische Beobachtung des Bauchhöhleninhaltes lehrt überdies noch, daß die Einwanderung von Leukocyten eine andauernd geringe geblieben ist, denn es zeigten durchweg die eingegangenen Tiere einen auffallenden Mangel an zelligen Elementen.

Im Versuche IV zeigte das Bauchhöhlenexsudat des Kaninchens 4 nach 23 Stunden unter dem Mikroskop keine Mikroorganismen mehr und trotzdem ging das Tier zu Grunde. Für diese bereits von den Choleravibrionen her bekannte Erscheinung dürfte entweder die Giftproduktion der Friedländer-Bacillen oder die Erschöpfung des Tieres als Erklärungsursache anzunehmen sein.

Aber nicht in allen Fällen konnte bei unseren Versuchen eine glatte infektionsbefördernde Wirkung beobachtet werden, da auch einzelne Tiere die Injektion von Exsudat und Bacillen gut überlebten und bei der Untersuchung des Peritonealexsudates denselben Befund boten wie die mit untertödlichen Dosen von Bacillen geimpften Versuchstiere. Dabei handelte es sich um ein vollständiges Fehlen jeder Aggressinwirkung, eine Beobachtung, die auch Bail gemacht hat, indem besonders bei seinen Choleraversuchen häufig ein Versagen der Exsudatwirkung eintrat.

Es entsteht nun die Frage, ob die Notwendigkeit vorliegt, als Erklärungsursache für die bei einem Teile der Versuchstiere beobachtete infektionsbefördernde Wirkung der gleichzeitigen Injektion von sterilen Exsudaten und subletalen Dosen von Mikroben die hypothetischen, nur im Tierkörper entstehenden Angriffsstoffe Bails heranzuziehen, oder ob diese Wirkung auch den ausgelaugten Bakteriensubstanzen zugeschrieben werden kann. Schon Wassermann und Citron¹⁾ hatten sich gegen die Annahme Bails gewendet und nachgewiesen, daß die sterilen Flüssigkeiten, die man bei entsprechender Behandlung nach dem Versetzen von Aleuronatexsudaten, normalem Kaninchenserum und destil-

1) Wassermann u. Citron, Dtsche med. Wochenschr. 1905. No. 28.

liertem Wasser mit Bakterienkulturen erhält, ganz dieselben Wirkungen ausüben wie die Injektionen mit tierischen Exsudaten. Kürzlich erst hat Dörr¹⁾ gezeigt, daß die zell- und bakterienfreien Peritonealexsudate erhebliche Mengen gelöster, spezifischer Bakteriensubstanzen enthalten, indem in diesen Exsudaten, wenn man sie mit homologem Immunserum zusammenbringt, noch bei hohen Verdünnungen Niederschläge (Präzipitate) entstehen. Ja, die sterilen Peritonealexsudate wirken nach letztgenanntem Autor absolut nicht spezifisch; es ist gar nicht notwendig, ein homologes Exsudat zu verwenden, jedes beliebige heterologe Exsudat vermag mit der untertödlichen Dosis von irgend einer pathogenen Bakterienart den tödlichen Ausgang der Infektion herbeizuführen. Die Exsudate wirken bei intraperitonealer Injektion an und für sich giftig und sind im stande, die Resistenz der Tiere gegen eine weniger schwere Infektion herabzusetzen.

Auch wir konnten bei unseren Immunisierungsversuchen die Wahrnehmung machen, daß die Exsudate von Pneumobacillen gerade so wie die durch Erhitzen abgetöteten Bakterienkulturen in hohem Grade giftige Wirkungen besitzen. Es ist daher ganz begreiflich, daß beide Schädlichkeiten, Injektion von giftigen Exsudaten und von lebenden Bakterien, sich in ihrer Wirkung summieren und daß die Intoxikation im Vereine mit der Infektion das Tier leichter zum Falle bringen kann. Die infektiionsbefördernde Wirkung der Exsudate läßt sich daher auch in unserem Falle ohne die Annahme neuer, nur im Tierkörper entstehender Angriffsstoffe erklären.

III. Immunisierungsversuche.

In der Abhandlung von Clairmont (Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXIX. 1902) ist eine ausführliche Literaturangabe über Immunisierungsversuche mit Kapselbacillen enthalten. Obwohl dieser Gegenstand von vielen Forschern zum Ausgangspunkt zahlreicher und umfangreicher Versuche gemacht wurde, sind die Endergebnisse wenig befriedigend und es haben sich sichere Resultate über die Möglichkeit der Schutzwirkung des Serums der immunisierten Tiere nicht ergeben. Es ist nicht in zufriedenstellender Weise gelungen, durch die üblichen Immunisierungsmethoden, die Injektion von steigenden Dosen lebender oder abgetöteter Kulturen, eine nennenswerte Immunität gegen den zur Immunisierung verwendeten Stamm zu erzielen. Ja, der Mangel jeglicher Schutzstoffe im Serum der immunisierten Tiere bildet, wie Clairmont sich ausdrückt, geradezu eine Eigenart der von ihm untersuchten Kapselbacillen. Von den einschlägigen Versuchen mögen nur folgende erwähnt sein.

1) Dörr, Wien. klin. Wochenschr. 1906. No. 25.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber die quantitativen Verhältnisse bei der Agglutination der Tuberkelbacillen.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium an der Abteilung von Dr. Krajewski im Krankenhaus „Kindlein Jesu“ zu Warschau.]

Von Dr. med. **Leon Karwacki** und stud. med. **Witold Benni**.

(Schluß.)

Ein Vergleich unserer Resultate mit denen von Eisenberg und Volk belehrt uns, daß sie im Prinzip identisch sind und die Verschiedenheiten sich bloß auf den Affinitätsgrad der verschiedenen Agglutinogene beziehen. Dieses Bindungsbestreben ist bei den Tuberkelbacillen bedeutend kleiner als bei den Typhus- oder Choleravibrionen. Zum Vergleich fügen wir eine von den Tabellen von Eisenberg und Volk an, in welcher die mit einem Typhusserum von 20000 Ag.-E. erhaltenen Resultate angegeben sind:

Serumverdünnung	Quantität der enthaltenen Ag.-E.	Quantität der durch die Bakterien gebundenen Ag.-E.	Absorptionskoeffizient
1: 10000	2	2	$\frac{20}{100}$
1: 1000	20	20	$\frac{20}{100}$
1: 500	40	40	$\frac{20}{100}$
1: 300	67	67	$\frac{20}{100}$
1: 100	200	180	$\frac{18}{100}$
1: 50	400	340	$\frac{17}{100}$
1: 10	2000	1500	$\frac{15}{100}$
1: 2	10000	65000	$\frac{13}{100}$
1: 1	20000	11000	$\frac{11}{100}$

Wir sehen, daß auch hier der Absorptionskoeffizient abnimmt in dem Maße, wie die Konzentration des Serums steigt, jedoch ist derselbe sogar für das nicht verdünnte Serum größer als $\frac{1}{2}$, während in unserer Verdünnung 1:8 er weniger als $\frac{1}{2}$ beträgt. Weiterhin binden die Typhusbacillen sämtliche Agglutinine aus der entsprechenden Verdünnung, wenn dieselbe 67 Ag.-E. enthält, während die Tuberkelbacillen auch aus einer nur 24 Einheiten enthaltenen Verdünnung sämtliche Agglutinine aufzunehmen nicht im stande sind.

Diese Verschiedenheiten sind aber nur quantitativen Charakters, qualitativ sind sie identisch.

Die vollständige Entfernung der im Serum vorhandenen Agglutinine gelang uns auf folgende Art und Weise:

Aus der Verdünnung 1:2 (= Serum und Aufschwemmung in gleichen Mengen) wurde nach stattgefundener Agglutination die klare Flüssigkeit abgehoben und mit dem gleichen Volumen der Aufschwemmung versetzt, so daß die Verdünnung 1:4 entstand. Nachdem die Flüssigkeit sich wieder geklärt hatte, wurde das Verfahren wiederholt, bis in der fünften Verdünnung (1:32) der Agglutiningehalt unter 2 Einheiten fiel, da auf eine nochmalige Hinzufügung der Aufschwemmung die Flüssigkeit trübe blieb.

Quantitativ abweichende Ergebnisse lieferten die Absorptionsversuche mit einem normalen Pferdeserum, dessen Titer 128 Einheiten betrug, wie die folgende Tabelle zeigt:

Serum- ver- dünnung	Quantität der enthaltenen Ag.-E.	Quantität der gebundenen Einheiten	Absorptionskoeffizient
1: 128	1	1	$\frac{1}{1}$
1: 64	2	2	$\frac{1}{1}$
1: 32	4	4	$\frac{1}{1}$
1: 16	8	8	$\frac{1}{1}$
1: 8	16	16	$\frac{1}{1}$
1: 4	32	30	$\frac{40}{64}$
1: 2	64	48	$\frac{48}{64}$

Wir sehen hier dieselbe Regel hervortreten, daß mit der Zunahme der Serumkonzentration der Absorptionskoeffizient abnimmt, doch ist er hier sogar bei der Verdünnung 1:2 bedeutend größer als $\frac{1}{2}$, während bei derselben Verdünnung in der ersten Tabelle er viel kleiner als $\frac{1}{2}$ ist.

Die zweite Gruppe unserer Untersuchungen umfaßt die Versuche mit steigenden Verdünnungen der Bacillenemulsion. Die normale Aufschwemmung (je eine Agarkultur in 100 ccm Kochscher Lösung) ist mit 100 bezeichnet, die zweimal konzentriertere mit 50, die zweifach verdünnte mit 200 u. s. w. Das Eintreten der Agglutination nach 24 Stunden ist mit +, das Ausbleiben mit — und unvollständige Agglutination mit ± bezeichnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Agglutinationstiter des Serums 1000 Einheiten.

Konzentration der Aufschwemmung	Serumverdünnungen							
	1:50	1:100	1:250	1:500	1:1000	1:2000	1:3000	1:4000
10	+	A + B	±	—				
25	+	+	+	+	—			
50	+	+	+	+	+			
100 (normal)	+	+	+	+	+	—	—	—
200	+	+	+	+	+			—
400	+	+	+	+	+	±		—
800	+	+	+	+	+	+		—
1600	+	+	+	+	+	+	+	—
3200	+	+	+	+	+	+	+	—

Diese Tabelle belehrt uns, daß die Konzentration der Aufschwemmung das Ergebnis einer Agglutinationsprobe deutlich beeinflusst: je höher die Konzentration, desto niedriger erscheint der Titer des Serums, und umgekehrt. Unser Serum weist einen Titer von 100 Ag.-E. für die zehnfach konzentrierte und einen von 3000 Ag.-E. für die 32mal verdünnte Aufschwemmung auf. Die Veränderung des Agglutinationstiters geht jedoch nicht parallel mit der Aufschwemmungskonzentration, da beispielsweise der Titer fast ebenso groß für die zweifach und vierfach konzentrierte oder andererseits für die normale und die zweifach verdünnte ist.

Wenn wir nun im Lichte unserer bisherigen Untersuchungen die unter Anwendung der Agglutination bei tuberkulösen Kranken von mehreren Forschern erhaltenen Resultate betrachten, so kommen wir zu dem Schlusse, daß die Ergebnisse verschiedener Forscher inkommensurabel sind und kein einheitliches statistisches Material bilden. Die Konzentration der Agglutinogene ist eine andere in der Behringschen Bacillenemulsion, eine andere in der Kochschen und anders wieder in der homogenen Kultur von Arloing und Courmont. Von diesen drei zu diagnostischen Zwecken im Gebrauch befindlichen Aufschwemmungen erwies sich, nach den Untersuchungen eines von uns, die Kochsche als die empfindlichste. Rumpf und Guinard konstatierten ebenfalls, daß ein gegen die von Arloing und Courmont stammende Kultur unempfindliches Kaninchenserum mit dem Kochschen Reaktiv ein positives Resultat ergab, was leicht zu erklären ist, wenn wir berücksichtigen, daß die letztere die geringste Konzentration besitzt. Wenn wir diese Ausführungen weiter entwickeln, müssen wir sagen, daß auch bei ständiger Anwendung einer und derselben Methode wir leicht abweichende Ziffern erhalten können. So könnten beispielsweise flüssige homogene Kulturen unter dem Einfluß der verschiedenen Zubereitung der Nährflüssigkeiten, der Quantität des ausgesäten Bacillenmaterials, des Alters der Kultur eine verschiedene Konzentration aufweisen, und je mehr Bacillen eine solche Kultur enthält, desto niedriger wird der Titer des zu untersuchenden Serums ausfallen, so daß ein und dasselbe Serum einen etwa 4mal größeren oder kleineren Titer zeigen kann; es ist aber nicht belanglos für die Diagnose, ob der Titer des zu untersuchenden Serums 5 oder 20 Ag.-E. beträgt.

Daraus ergibt sich, daß für die serodiagnostischen Untersuchungen ein einheitlicher Typus einer Aufschwemmung von bestimmter Konzentration geschaffen werden muß. Die Aufschwemmung muß empfindlich sein, d. h. ihre Konzentration muß sehr gering sein. Die Kochsche Aufschwemmung, sowie unsere mit 1600 und 3200 bezeichneten Flüssigkeiten, obwohl sehr empfindlich, eignen sich weniger für praktische Zwecke, da sie den Gebrauch einer Lupe notwendig machen.

Am ehesten dürfte unsere „Normalaufschwemmung“ den gestellten Anforderungen entsprechen. Sie dient ständig als „Reaktiv“ in unserem Laboratorium und wird auch zu serodiagnostischen Proben öfters an Aerzte versandt.

Die stufenförmige Linie BB in unserer letzten Tabelle teilt die positiv ausgefallenen Proben von den negativen ab. Die schräge Linie AA verbindet eine Reihe Probiergläser, welche die Agglutinine und Agglutinogene in gleichem Mengenverhältnisse, aber in steigender Verdünnung enthalten. Wenn wir die normale Aufschwemmung als Einheit wählen, so tritt dieses klar hervor. In der oberen Reihe, wo die Linie AA anfängt, befinden sich, entsprechend der Serumverdünnung 1:100, 10 Ag.-E. und gleichzeitig 10 Einheiten der normalen Aufschwemmung. Das Verhältnis ist also 10:10. Wenn wir uns weiter längs dieser Linie bewegen, so drücken sich die Mengen der vorhandenen Agglutinine und Agglutinogene durch 4:4, 2:2, 1:1, $\frac{1}{2}:\frac{1}{2}$ aus, das Verhältnis bleibt als konstant. Man ist zu der Annahme geneigt, daß in allen Probiergläsern die Agglutination denselben Verlauf nehmen müßte, was jedoch in Wirklichkeit nicht der Fall ist. Denn in den Probiergläsern, welche je 10 bzw. 4 Einheiten der beiden Komponenten enthalten, tritt die Agglutination schon nach wenigen Stunden auf, bei den verdünnten erst

nach 24 Stunden, und diejenigen, welche nur je $\frac{1}{2}$ oder weniger Einheiten enthalten, agglutinieren nach 24 Stunden überhaupt nicht. Aus dieser Zusammenstellung ist der Einfluß, den die Konzentration der Komponenten auf das Auftreten der Agglutination ausübt, ersichtlich.

Mit der Zeit traten in unserem Serum auch Agglutinoide, wenngleich nur in geringer Menge, auf. Die Anwesenheit einer Hemmungszone konnte angesichts ihrer geringen Ausdehnung nur in besonderen Zeitverhältnissen nachgewiesen werden. In der Verdünnung 1:2 tritt die Agglutination nach 24 Stunden nicht auf, sondern erst nach 48 Stunden.

Um klarzulegen, ob die Agglutinogene bei der Tuberkulose ähnlich den Typhus- und Choleraagglutinogenen zwei Gruppen, eine bindende und eine aktive, besitzen, wurden dieselben einer hohen Temperatur ausgesetzt. Es zeigte sich, daß die Erhitzung auf 100° während 1 Stunde und auf 115° während $\frac{1}{2}$ Stunde keine Veränderung ihres Verhaltens bei der Agglutination hervorriefen.

Weiterhin fügten wir zur Bacillenemulsion normale Salzsäure zu und neutralisierten nach 8 Stunden mit normaler Natronlauge. Es machte sich kein Unterschied bei der Ausführung der Agglutination mit so behandelter Aufschwemmung bemerkbar. Ein gleiches Resultat erhielten wir bei der Behandlung der Emulsion mit $\frac{1}{10}$ normaler Natronlauge mit nachfolgender Neutralisation nach 10 Minuten. Dagegen hatte die Hinzufügung normaler Natronlauge im Verhältnis 1:10, welche nach 48 Stunden neutralisiert wurde, ein vollständiges Ausbleiben der Agglutination zur Folge.

Chloroform, im Volumverhältnis 1:10 zur Emulsion unter kräftigem Schütteln hinzugefügt und nach 45 Minuten entfernt, veränderte auf folgende Weise den Agglutinationscharakter:

Verdünnungen	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:250	1:500
Nach 24 Stunden	—	—	±	+	+	+	±	—

Die Hinzufügung von $\frac{1}{5}$ des Volums an Chloroform ergab:

Nach 24 Stunden	—	—	—	—	+	—	—	—
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---

Die hemmende Wirkung des Chloroforms ist insofern von Interesse, als sie sich an beiden Enden der Reihe äußert. Eine Wirkung des Chloroforms auf das Serum, dem es auch im Verhältnis 1:10 beigegeben wurde, konnte nicht festgestellt werden.

Um die Beeinflussung der Agglutinine durch hohe Temperatur zu untersuchen, wurde das Serum, um der Koagulation vorzubeugen, mit 3 Teilen Wasser verdünnt und 3-proz. Glycerin hinzugefügt und auf 100° erhitzt. Die Vermischung dieses Serums mit dem gleichen Volumen normaler Aufschwemmung, wodurch die Verdünnung 1:8 entstand, rief keine Agglutination weder bei dieser noch bei höheren Verdünnungen hervor.

Nachdruck verboten.

Bakterienextrakt und Komplementablenkung.

[Aus dem hygienischen Institut der deutschen Universität in Prag
(Vorstand: Prof. Hueppe).]

Von Dr. Oskar Axamit.

Bordet und Gengou (1), Gay (2), Moreschi (3) haben zuerst auf das interessante Phänomen hingewiesen, daß Vorgänge, die zur Präzipitation führen, sowohl in statu nascendi wie auch bei schon entstandenem Präzipitat die Fähigkeit haben, Komplement zu fixieren oder zu zerstören.

Auf diesen Arbeiten fußend, haben Neisser und Sachs eine Ergänzung der Uhlenhuth-Wassermannschen Reaktion zur forensischen Identifizierung der kleinsten Blutmengen geschaffen.

Auf ähnliche Weise wiesen Wassermann und Bruck (4) kleine Mengen von Bakterieneiweiß nach und suchten auf diesem Wege durch den Nachweis von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe die Tuberkulinreaktion zu erklären.

Dagegen haben Weil und Nakayama (5) in einer vor kurzer Zeit publizierten Arbeit nachgewiesen, daß im tuberkulösen Gewebe sich Antituberkulin nicht nachweisen läßt, sondern, daß Tuberkulin allein, ebenso wie ein Tuberkelbacillenextrakt bei 60° C hergestellt, sowie auch Extrakte tuberkulöser Organe an sich Komplementablenkung bedingen.

Es drängte sich nun die Frage auf, ob diese Wirkung nur den Bestandteilen des Tuberkelbacillus eigen sei oder ob auch Extrakte anderer Bakterienarten die Fähigkeit der Komplementablenkung besitzen.

Zur Feststellung dieser Tatsache wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, deren Ergebnisse in nachstehenden Tabellen mitgeteilt werden.

Als Vorversuch wurde eine Präzipitation durch Choleravibrionenextrakt und Choleraimmunserum hergestellt und mit dem Komplement 1 Stunde bei 37° C belassen, hierauf das hämolytische System hinzugefügt. Dann wurde die Einwirkung von Choleravibrionenextrakt und Choleraimmunserum auf das Komplement gesondert untersucht.

Als Ambozeptor diente das inaktivierte Serum von einem mit gewaschenen Rinderblutkörperchen behandelten Kaninchen. Die Resultate sind aus der Tabelle I ersichtlich.

Diese Tabelle zeigt, daß Präzipitation zur kompletten Hemmung der Hämolyse führte, während der Choleravibrionenextrakt im stande war, bei der Menge von 0,05 das Meerschweinchenserumkomplement vollständig zu hemmen; bei größerer Menge desselben Komplements hatte der Extrakt nicht mehr die genügende Kraft zur Hemmung gehabt. Eine Hemmung findet aber auch durch Einwirkung des Immunserums allein statt, was ebenfalls von hohem Interesse ist und noch untersucht werden wird. Da sich aber diese Arbeit mit der komplementablenkenden Wirkung der Bakterienextrakte beschäftigen soll, so sei diese Tatsache nur erwähnt.

Im weiteren Versuche wurden Extrakte aus Choleravibrionen, Blastomyceten und Staphylokokken hergestellt, indem je eine Agarkultur, in 2 ccm destilliertem Wasser gleichmäßig verteilt, 2 Stunden bei 60° C erhitzt und hierauf so lange zentrifugiert wurde, bis die überstehende Flüssigkeit vollkommen klar war. Diese wurde dann auf die hemmende

Tabelle I.

Cholera- vibrionen- extrakt	Cholera- immun- serum	Komplement Kaninchen- serum	Komplement Meerschwein- chenserum	Ambo- zeptor	Rinder- blut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte	Bemer- kung
0,05	0,01	—	0,05	0,005	1,0	vollständige Hemmung	Präzipi- tation
0,05	0,01	—	0,1	0,005	1,0	do.	do.
0,05	0,01	—	0,15	0,005	1,0	do.	do.
0,05	0,01	0,1	—	0,005	1,0	do.	do.
0,05	0,01	0,15	—	0,005	1,0	do.	do.
0,05	0,01	0,25	—	0,005	1,0	do.	do.
0,05	—	—	0,05	0,005	1,0	do.	⊕
0,05	—	—	0,15	0,005	1,0	kompl. gelöst	⊕
0,05	—	0,1	—	0,005	1,0	fast komplett gelöst	⊕
0,05	—	0,25	—	0,005	1,0	kompl. gelöst	⊕
—	0,01	—	0,05	0,005	1,0	fast komplett gelöst	⊕
—	0,01	—	0,15	0,005	1,0	kompl. gelöst	⊕
—	0,01	0,1	—	0,005	1,0	starke Hem- mung	⊕
—	—	0,25	—	0,005	1,0	do.	⊕
—	—	—	0,05	0,005	1,0	kompl. gelöst	⊕
—	—	—	0,15	0,005	1,0	" "	⊕
—	—	0,1	—	0,005	1,0	" "	⊕
—	—	0,25	—	0,005	1,0	" "	⊕

Wirkung geprüft. Als Ambozeptor und Komplement dienten dieselben Substanzen, die beim Versuche I benutzt wurden.

Tabelle II.

Staphylokokkenextrakt 2 Std. bei 60° C	Komplement Meerschwein- chenserum	Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,1	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,1	0,01	1 "	" "
0,1	0,1	0,01	1 "	" "
0,2	0,1	0,01	1 "	schwache Hemmung
0,1	—	0,01	1 "	⊕

Blastomycetenextrakt 2 Std. bei 60° C	Komplement Meerschwein- chenserum	Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,1	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,1	0,01	1 "	" "
0,1	0,1	0,01	1 "	schwache Hemmung
0,2	0,1	0,01	1 "	starke "
0,1	—	0,01	1 "	⊕

Cholera-vibrionen- extrakt 2 Std. bei 60° C	Komplement Meerschwein- chenserum	Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,1	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,1	0,01	1 "	fast "
0,1	0,1	0,01	1 "	starke Hemmung
0,2	0,1	0,01	1 "	⊕
0,1	—	0,01	1 "	⊕
—	0,1	0,01	1 "	komplett gelöst

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß alle die genannten Extrakte hemmen, und zwar Choleravibrienextrakt am stärksten, dann kommt Blastomyceten- und schließlich Staphylokokkenextrakt. Im Kontrollröhrchen bemerkt man komplette Lösung in wenigen Minuten. Nachdem sich der Choleravibrienextrakt als am stärksten hemmend erwiesen hat, wurde seine Herstellung auf verschiedene Weise variiert, um zu sehen, ob sich auch dabei Verschiedenheiten ergeben. Zu dem Zwecke wurden

Tabelle III.

Cholerakultur mit 2 ccm H ₂ O 2 Std. bei 60° C	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	24 Std. in der Kälte
0,01	0,13	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,13		0,01	1 "	Hemmung
0,1	0,13		0,01	1 "	starke Hemmung
0,2	0,13		0,01	1 "	θ
0,1	—		0,01	1 "	θ
—	0,13		0,01	1 "	komplett gelöst
Cholerakultur mit 2 ccm H ₂ O 2 Std. bei 44° C	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	24 Std. in der Kälte
0,01	0,13	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	schwache Hemmung
0,05	0,13		0,01	1 "	" "
0,1	0,13		0,01	1 "	deutliche "
0,2	0,13		0,01	1 "	starke "
0,1	—		0,01	1 "	θ "
Cholerakultur mit 2 ccm H ₂ O 48 Std. bei 20° C geschüttelt	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	24 Std. in der Kälte
0,01	0,13	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,13		0,01	1 "	schwache Hemmung
0,1	0,13		0,01	1 "	deutliche "
0,2	0,13		0,01	1 "	starke "
0,1	—		0,01	1 "	θ "
Typhusbacillenkultur mit 2 ccm H ₂ O 2 Std. bei 60° C	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	24 Std. in der Kälte
0,01	0,13	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	Hemmung
0,05	0,13		0,01	1 "	starke Hemmung
0,1	0,13		0,01	1 "	sehr starke Hemmung
0,2	0,13		0,01	1 "	fast vollst. "
0,1	—		0,01	1 "	θ
—	0,13		0,01	1 "	komplett gelöst
Typhusbacillenkultur mit 2 ccm H ₂ O 48 Std. bei 20° C geschüttelt	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	24 Std. in der Kälte
0,01	0,13	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	Hemmung
0,05	0,13		0,01	1 "	starke Hemmung
0,1	0,13		0,01	1 "	" "
0,2	0,13		0,01	1 "	fast vollst. Hemmung
0,1	—		0,01	1 "	θ
—	0,13		0,01	1 "	komplett gelöst

Choleravibrionenextrakte angewendet, die auf die Art bereitet waren, daß eine Agarkultur in 2 ccm destilliertem Wasser aufgeschwemmt und 2 Stunden hindurch auf der Temperatur von 60° C erhitzt wurde. Eine zweite, auf dieselbe Weise hergestellte Aufschwemmung wurde 2 Stunden der Temperatur von 44° C ausgesetzt und eine dritte 48 Stunden im Schüttelapparate bei Zimmertemperatur geschüttelt. Alle diese Extrakte wurden bis zu vollständiger Klarheit zentrifugiert. Auf dieselbe Weise wurden Typhusbakterienextrakte bereitet. Als Komplement diente ein Kaninchenserum, dessen lösende Wirkung vorher angetitriert wurde. Als Ambozeptor wurde zu diesem als auch zu den folgenden Versuchen das inaktivierte Serum eines mit Rinderblutkörperchen behandelten Kaninchens verwendet.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die stärkste Wirkung den bei 60° C erzeugten Extrakten zukommt, obwohl auch die Menge von 0.2 der beiden bei 20° C geschüttelten Extrakte vollständig hemmt. Der

Tabelle IV.

Choleravibrionenkultur mit Meerschweinchen-serum 48 Std. bei 20° C geschüttelt	Komplement Meerschweinchen-serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,13	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	sehr starke Hemmung
0,05	0,13		0,01	1 "	vollständige "
0,1	0,13		0,01	1 "	" "
0,2	0,13		0,01	1 "	" "
0,1	—		0,01	1 "	" "
Choleravibrionenkultur mit Pferdeserum 48 Std. bei 20° C geschüttelt	Komplement Kaninchen-serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,15	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,15		0,01	1 "	" "
0,1	0,15		0,01	1 "	fast "komplett" gelöst
0,2	0,15		0,01	1 "	"komplett" gelöst
0,1	—		0,01	1 "	" "
—	0,15		0,01	1 "	" "
Choleravibrionenkultur mit Schafserum 48 Std. bei 20° C geschüttelt	Komplement Kaninchen-serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,15	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	fast komplett gelöst
0,05	0,15		0,01	1 "	starke Hemmung
0,1	0,15		0,01	1 "	absolute "
0,2	0,15		0,01	1 "	" "
0,1	—		0,01	1 "	" "
Choleravibrionenkultur mit Rinder Serum 48 Std. bei 20° C geschüttelt	Komplement Kaninchen-serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,15	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,15		0,01	1 "	"
0,1	0,15		0,01	1 "	"
0,2	0,15		0,01	1 "	"
0,1	—		0,01	1 "	"

Cholera vibrionenkultur mit Schweineserum 48 Std. b. 20° C geschüttelt	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,15	18% b. 37°C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,15		0,01	1 "	" "
0,1	0,15		0,01	1 "	" "
0,2	0,15		0,01	1 "	" "
0,1	—		0,01	1 "	" "

folgende Versuch unterscheidet sich von den vorangehenden insofern, daß zum Extrahieren Pferde-, Rinder-, Schweine-, Schaf- und Meerschweinchen Serum gewählt wurde. Diese Sera wurden bis zur vollkommenen Klarheit zentrifugiert und dann wurde zu je einer Kultur je 2 ccm derselben zugesetzt und diese Aufschwemmung 48 Stunden im Schüttelapparate geschüttelt, hierauf wieder klar zentrifugiert und zum Versuche benutzt.

Wie die Tabelle zeigt, hemmt am stärksten Meerschweinchenextrakt, und zwar 0,05 vollständig. Auch Rinderserumextrakt hemmt bei der Menge absolut. Beim Schafserumextrakt tritt zwar die vollständige Hemmung erst bei Verdünnung von 0,1 ccm ein, aber schon bei der Menge von 0,05 zeigt sich eine deutliche Hemmung. Dagegen hemmen Schweine- und Pferdeserumextrakte gar nicht, da diese Sera, wie im Kontrollröhrchen ersichtlich ist, selbst als Komplement wirken.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber die Bindung von Komplement durch suspendierte und kolloid gelöste Substanzen.

[Aus dem pathologisch-anatomischen Institute in Wien. (Vorstand: Prof. A. Weichselbaum).]

III. Mitteilung über Adsorptionsverbindungen.

Von Dr. Karl Landsteiner und Dr. Radenko Stanković.

In Fortsetzung früherer ähnlicher Untersuchungen (dies. Centralbl. Bd. XL, XLI) haben wir Versuche über die Aufnahme des als Komplement bezeichneten Agens des Blutserums durch eine Anzahl von suspendierten bezw. kolloid gelösten Stoffen vorgenommen¹⁾. Eine Anzahl hierher gehöriger Beobachtungen liegen schon vor. So fand Lingelsheim²⁾ eine Aufhebung lytischer Serumwirkungen durch Carrageenschleim, und von v. Dungern³⁾ und Ehrlich und Sachs³⁾ wurden Angaben über Komplementabsorption durch Hefe mitgeteilt.

Die Ausführung unserer Versuche geschah so, daß zu 2,5 ccm auf das 10-fache mit 1-proz. NaCl-Lösung verdünntem frischen Meer-

1) Die Versuche konnten aus äußeren Gründen noch nicht in dem beabsichtigten Umfang ausgeführt werden und genügen nur einer ungefähren Orientierung.

2) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XLII.

3) Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 20. — Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 14 u. 15. — Vergl. ferner Uhlenhuth, I. Sitzung d. Ver. f. Mikrobiol. Berlin 1906, Buchner, Arch. f. Hyg., und Wilde, ebenda Bd. XL.

schweinchenserum variierte Mengen der verschiedenen Substanzen zugesetzt wurden und diese gut verteilt $\frac{1}{2}$ Stunde bei Zimmertemperatur mit dem Serum in Berührung blieben. Hernach wurden die Proben sowie eine Kontrollprobe des verdünnten Serums durch Papier filtriert und nun von den Filtraten sowie von einer Reihe Verdünnungen derselben je 0,5 ccm mit inaktiviertem, für Rinderblut hämolytischem Kaninchenserum sowie mit gewaschenen Rinderblutkörperchen versetzt (gewöhnlich 0,2 eines bestimmten $\frac{1}{10}$ Immunserums und 0,2 2,5-proz. Rinderblutaufschwemmung in 1-proz. NaCl-Lösung). Die Proben blieben 1 Stunde im Brutofen, dann etwa 12 Stunden im Eiskasten und wurden abgelesen.

Versuche:

Kol. 1 gibt die zur Absorption verwendeten Substanzen, Kol. 2 deren Menge in Gramm an, die nächsten Reihen den Lösungseffekt der mit abfallenden Komplementmengen beschickten Proben, und zwar betrifft die erste dieser Reihen die ursprünglich verwendete $\frac{1}{10}$ -Verdünnung des Meerschweinchenserums, die folgenden die Verdünnungen von $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{40}$ u. s. w.

Der Grad der Hämolyse ist bezeichnet als komplett, fast komplett, stark, mäßig, schwach, Spur, 0.

1.						
Kontrolle		komplett	komplett	mäßig		
Kaolin	0,25	0	0	0		
Kasein	0,25	0	0	0		
Amylum	0,25	komplett	komplett	mäßig		
2.						
Kontrolle		komplett	komplett	mäßig		
Kaolin	0,05	0	0	0		
Kasein	0,05	mäßig	0	0		
Amylum	0,05	komplett	fast komplett	mäßig		
3.						
Kontrolle		komplett	komplett	komplett		
Kaolin	0,05	fast komplett	schwach	0		
Kasein	0,05	fast komplett	schwach	0		
Amylum	0,05	komplett	komplett	komplett		
Cholesterin	0,25	Spur	0	0		
Cholesterin	0,05	Spur	0	0		
Tristearin ¹⁾	0,25	komplett	komplett	schwach		
Tristearin	0,05	komplett	komplett	mäßig		
4.						
Kontrolle		komplett	komplett	komplett	stark	mäßig
Kaolin	0,05	stark	Spur	0		
Kasein	0,05	komplett	fast komplett	stark		
Cholesterin	0,05	komplett	stark	0		
Protagon ²⁾	0,025	schwach	Spur	0		
5.						
Kontrolle		komplett	komplett	fast komplett	Spur	0
Serumeiweiß ³⁾	0,25	komplett	komplett	stark		
Cholesterin	0,25	0	0	0		
Cholesterinacetat ⁴⁾	0,25	komplett	komplett	komplett		
Cholesterinbenzoat ⁴⁾	0,25	komplett	komplett	komplett		
Protagon	0,05	schwach	Spur	0		

1) Das Präparat enthielt vielleicht geringe Mengen von Fettsäure.

2) Sonst reines cholesterinfreies, doch auf Lackmus sauer reagierendes Präparat aus Menschenhirn.

3) Durch Erhitzen koagulierte Pferdeserum, nicht getrocknet, etwas feucht.

4) Von Herrn Prof. J. Mauthner freundlichst überlassene Präparate.

6.

Kontrolle		komplett	komplett	stark	Spur	0
Serumeiweiß ¹⁾	0,25	komplett	fast komplett	schwach		
Cholesterin	0,25	mäßig	schwach	0		

7.

Kontrolle		komplett	komplett	Spur	0
Kieselsäureeiweißfällung ²⁾		komplett	Spur	0	
Abrineiweißfällung ³⁾		schwach	0	0	
Abrineiweißfällung ⁴⁾		mäßig	Spur	0	

8.

Kontrolle		komplett	komplett	fast komplett	schwach	0
Kieselsäureeiweißfällung ⁵⁾		fast komplett	stark	0		
Kieselsäureeiweißfällung ⁶⁾		komplett	stark	schwach		

9.

Kontrolle		komplett	komplett	fast komplett	Spur	0
Glykogen	0,25	fast komplett	mäßig	Spur		
Pepton Witte	0,25	stark	schwach	Spur		

Die angeführten, allerdings nicht zahlreichen Versuche lassen doch deutlich erkennen, daß der gewöhnlich als Komplement bezeichnete wirksame Serumbestandteil von zahlreichen, namentlich auch von organischen suspendierten oder kolloid gelösten Stoffen verhältnismäßig leicht aufgenommen wird. Es sind dies sowohl Eiweißstoffe als Lipoiden.

Weitere Versuche darüber, welche Eiweißstoffe für die Komplementabsorption vorwiegend geeignet sind und über den Einfluß der verschiedenen Zustände gleicher Eiweißkörper auf das in Rede stehende Phänomen erscheinen sehr wünschenswert.

Der Nachweis der Aufnahme des Komplements durch Lipoiden ergänzt in gewisser Hinsicht die früher von uns gemachten Angaben über die Bindung des hitzebeständigen Teiles normaler Hämolyse durch fettartige Stoffe⁷⁾. Vor nicht langer Zeit wurden auch Beobachtungen über die Beeinflussung des Komplements durch ätherische Extrakte von Blutkörperchen durch Bang und Forssmann⁸⁾ mitgeteilt. Diesen Erfahrungen zufolge wird weiterhin zu untersuchen sein, welchen Bestandteilen die mehrfach beobachtete (v. Dungern, Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 20) komplementbindende Eigenschaft tierischer Gewebe zukommt.

Eine beträchtliche Komplementaufnahme erfolgte in den oben angeführten Versuchen bei der Verwendung von an Masse geringen Eiweißniederschlägen, die durch Abrinlösungen sowie durch Kieselsäure erzeugt wurden. Diese Erscheinung ist offenbar in gleicher Weise aufzufassen wie die neuerdings häufig studierte Komplementabsorption durch spe-

1) Durch Erhitzen koaguliertes Rinderserum, nicht getrocknet, etwas feucht.

2) 1 ccm $\frac{1}{10}$ Rinderserum mit 3 ccm $\frac{1}{10}$ -proz. kolloider Kieselsäurelösung versetzt, der Niederschlag auf der Zentrifuge mit reichlicher NaCl-Lösung mehrmals gewaschen, feucht verwendet.

3) 1 ccm Rinderserum mit 1 ccm starker Abrinlösung versetzt, Niederschlag gewaschen.

4) 0,5 ccm $\frac{1}{10}$ Rinderserum mit 1 ccm starker Abrinlösung versetzt, Niederschlag gewaschen.

5) 1 ccm $\frac{1}{10}$ Rinderserum mit 3 ccm 1-proz. Kieselsäurelösung versetzt.

6) 1 ccm $\frac{1}{30}$ Rinderserum mit 1 ccm $\frac{1}{10}$ -proz. Kieselsäurelösung versetzt.

7) Landsteiner u. v. Eisler, Wien. klin. Wochenschr. 1904. — Centralbl. f. Bakt. etc. 1905.

8) Hofmeisters Beitr. 1906.

zifische Präzipitate, die zuerst von Bordet und Gengou beobachtet wurde¹⁾.

Wenigstens besteht vorläufig kein genügender Grund, die Komplementabsorption durch nicht spezifische Eiweißniederschläge von der durch spezifische Präzipitate verursachten für prinzipiell verschieden anzusehen. Dieselbe Folgerung ergibt sich aus einem vor einiger Zeit von uns mitgeteilten Versuch, durch den gezeigt wurde, daß das Komplement des Blutserums geeignet ist, die Lösung von Blutkörperchen zu veranlassen, die vorher mit einem an sich nicht lösenden anorganischen Kolloid behandelt worden waren²⁾.

Die Eigenschaft des Komplements, von nicht wenigen suspendierten und kolloid gelösten Stoffen aufgenommen zu werden, läßt es ohne weiteres erklärlich erscheinen, daß diese Erscheinung auch an Nährstoffen sich demonstrieren läßt, wie dies durch Wassermann³⁾ am Glykogen und Pepton geschah, ohne daß daraus nach unserer Meinung ein Schluß auf die Bedeutung des Komplements für die Verarbeitung der Nährstoffe gezogen werden dürfte.

Nachdruck verboten.

Infection typhique expérimentale et sérum antityphique. Sérum antiinfectieux et sérum antitoxique.

Par MM. A. Rodet et Lagriffoul, Montpellier.

Depuis plusieurs années, nous étudions l'action du sérum antityphique à l'égard de l'infection typhique expérimentale réalisée par l'injection intraveineuse de bacilles vivants. Dans son important mémoire (Arch. f. Hygiène. Bd. XLII. 1905) Bail s'est occupé incidemment de ce sujet. Préoccupé de rechercher quel est le rôle de la propriété bactéricide et son importance pour donner à un sérum une valeur préventive ou curative, il constate qu'un sérum antityphique, administré sous la peau avant l'injection intraveineuse bacilles typhiques vivants, est sans effet utile, les sujets traités se comportant comme les témoins.

Dès le début de nos recherches sur le sérum antityphique, nous sommes partis de cette idée, que, de l'efficacité d'un sérum à l'égard de l'infection du péritoine, on n'était pas suffisamment autorisé à conclure à son efficacité à l'égard de l'infection généralisée. Nous avons pensé que l'épreuve classique, consistant à injecter le sérum dans la séreuse péritonéale avec les bacilles, ne pouvait en rien juger sa valeur pratique, et qu'il était de toute nécessité de voir ce que peut le sérum à l'égard d'une infection profonde et généralisée, telle que la donne surtout l'injection dans les vaisseaux. Nos premiers essais ayant confirmé cette manière de voir, nous avons systématiquement adopté l'injection intraveineuse comme mode d'infection pour l'épreuve de nos sérums. Nous employons tout d'abord le lapin; c'est un mauvais choix:

1) Eine verwandte Ansicht äußerten kürzlich Friedemann und Friedenthal (Zeitschr. f. exper. Pathol. Bd. III.)

2) Landsteiner u. v. Jagić, Wien. klin. Wochenschr. 1904. — Münch. med. Wochenschr. 1904.

3) Dtsche med. Wochenschr. 1906. Vergl. ferner I. Sitzung d. Ver. f. Mikrobiol. Berlin 1906.

nous avons constaté, comme Bail, que les résultats de l'injection intra-veineuse de bacilles au lapin, indépendamment de l'action du sérum, sont inconstants, en ce sens que, pour une même dose d'une même culture, les effets varient beaucoup d'un sujet à l'autre; d'où il suit qu'il est fort difficile de régler la dose mortelle. Les effets sont beaucoup plus réguliers chez le cobaye; aussi, malgré les complications de technique qui en résultent, c'est exclusivement sur cette espèce que nous éprouvons depuis longtemps nos sérums, en les injectant sous la peau et en injectant le lendemain les cultures vivantes dans les veines.

Ainsi éprouvé, un sérum, cependant très actif dans l'épreuve classique, peut se montrer en effet, comme l'a vu Bail, tout à fait inefficace. Mais il serait inexact de conclure que tout sérum antityphique sera sans influence sur la septicémie typhique expérimentale. Nos expériences nous ont au contraire pleinement démontré que le sérum d'un sujet immunisé dans certaines conditions peut être nettement doué du pouvoir de conférer une immunité passive à l'égard de ce dernier mode d'infection. Voici deux expériences à l'appui de cette assertion.

Epreuve du sérum d'un cheval (No. 1), immunisé par injections intra-veineuses de bacilles vivants.

	20 avril 1905	21 avril 1905	
2 cob.	sous la peau, 0,25 c. c. de sérum immunisé	injection intraveineuse de bacilles vivants (2 c. c. de cult. en bouill. de 48 ^h)	} survivent sans troubles notables
2 "	sous la peau, 0,1 c. c. du même sérum	idem	
2 "	0,25 c. c. de sérum neuf (sérum du même sujet avant l'immunisation)	idem	morts en moins de 24 ^h et 40 ^h
2 "	0,1 c. c. du même sérum	idem	morts en moins de 24 ^h
1 "	témoin	idem, même dose (2 c. c.)	} morts en moins de 24 ^h
1 "	témoin	idem, dose plus faible (1,25 c. c.)	

Epreuve du sérum d'un autre cheval (No. 2), immunisé par la même méthode.

	3 janvier 1906	4 janvier 1906	
1 cob.	sous la peau, 0,25 c. c. de sérum	injection de bacilles vivants dans les veines (2,25 c. c. de culture en bouillon de 48 ^h)	trois survivent; le 4 ^e meurt tardivement (7 jours)
1 "	témoin	idem, même dose	} morts en moins de 24 ^h
1 "	témoin	idem, dose plus faible (1 ¹ / ₂ c. c.)	

D'après ces résultats et de nombreuses autres observations confirmatives, nous concluons que, conformément au but que nous nous étions proposé dès le début de nos recherches, un sérum, préparé dans certaines conditions, peut être capable, injecté préventivement, de protéger le cobaye contre une injection intraveineuse, pratiquée vingt-quatre heures plus tard, de bacilles vivants à dose plus que mortelle pour les témoins. Mais cette propriété ne se confond pas avec celle par laquelle le sérum prémunit contre l'infection péritonéale. Il s'agit en réalité de deux

propriétés distinctes. Désignant par + le pouvoir préventif, par + P et + S respectivement le pouvoir préventif à l'égard de la péritonite typhique et à l'égard de la septicémie typhique, nous disons que + P est une propriété du sérum, + S en est une autre. Et ces deux propriétés sont indépendantes l'une de l'autre: un sérum peut posséder un haut pouvoir + P et être dénué du pouvoir + S; par contre, tel autre sérum possèdera au maximum le pouvoir + S, avec un pouvoir + P très réduit, ces différences de propriété étant en rapport avec les conditions d'immunisation.

Quelle est la raison de ces faits? Pourquoi un sérum donné, très actif à l'égard de la péritonite typhique, se montre-t-il impuissant à l'égard de l'infection sanguine? Faut-il dire avec Bail que c'est parce que le pouvoir bactéricide, s'exerçant aisément dans la cavité péritonéale (assimilable dans une certaine mesure, comme il le dit, à un tube à expérience), ne peut s'exercer dans les organes, empêché qu'il est par les propriétés mêmes des tissus? Mais alors, d'où vient qu'un sérum puisse être cependant doué de ce pouvoir immunisant général? Quel est ce pouvoir + S, et pourquoi est-il indépendant du pouvoir + P?

C'est que les deux modes d'infection, l'injection des bacilles dans le péritoine et l'injection dans le torrent circulatoire, déterminent des maladies expérimentales absolument différentes. Nous n'insisterons pas sur la différence des lésions dans les deux cas. Il est manifeste que, dans le cas d'injection intrapéritonéale, c'est dans la séreuse même que se passe avant tout la scène morbide. Il en est tout autrement à la suite de l'injection dans les veines, comme le montre le tableau anatomo-pathologique: peu de réaction péritonéale; congestion généralisée des viscères, congestion particulièrement violente au niveau du duodénum; infiltration oedémateuse du tissu cellulaire sous-duodénal et péri-pancréatique; fréquemment, petits foyers hémorragiques sous-muqueux dans l'estomac. Mais c'est surtout dans la destinée des bacilles, radicalement différente dans les deux cas, que nous trouvons la réponse aux questions posées.

Dans la cavité péritonéale, il est de toute évidence que les bacilles (nous parlons de bacilles suffisamment virulents) pullulent, et pullulent abondamment. La prolifération, l'accroissement du nombre, constitue le facteur essentiel de l'infection; celle-ci est d'autant plus sévère, amène d'autant plus rapidement la mort, pour une même dose de bacilles injectés, que la pullulation est plus intense et plus rapide.

En est-il de même dans le cas d'injection intraveineuse? Des expériences, faites sous la direction de l'un de nous par M^r Delanoë, n'ont pas permis de déceler la pullulation des bacilles injectés dans les veines. Rapidement, suivant la règle générale, ils s'arrêtent et se fixent pour une bonne part dans certains parenchymes (notamment le foie et la rate); le nombre des bacilles présents dans le sang baisse plus ou moins. Après quoi, la numération dans le sang et dans les organes, loin de témoigner d'une prolifération, montre au contraire que les bacilles se détruisent graduellement dans le cours de l'infection. Non seulement il n'y a pas de poussée terminale; mais la mort coïncide avec une réduction considérable du nombre des bacilles présents, tant dans le sang que dans les organes. Le trait saillant, dans ce mode d'infection, c'est la destruction des bacilles injectés¹⁾. Il est clair que la mort

1) C'est du moins ce qui a été constaté avec les bacilles de virulence moyenne qui ont servi à ces expériences, bacilles dont la virulence était entretenue par des ré-

est le résultat d'une intoxication par les bacilles injectés eux-mêmes, quelle que soit la cause de celle-ci (produits toxiques libérés par la destruction des bacilles, ou produits diffusibles sécrétés par les bacilles avant leur mort).

En conséquence, on conçoit aisément qu'un même sérum ne se comporte pas de même à l'égard des deux modes d'infection, et que, si le sérum est susceptible d'être efficace contre l'un et l'autre, ce ne soit pas en vertu de la même propriété.

Pour qu'un sérum antityphique protège contre l'infection péritonéale, il faut et il suffit qu'il s'oppose à la pullulation bacillaire. Sauf le cas où l'on injecte une grande quantité de bacilles, très supérieure à la dose mortelle, ou encore des bacilles très peu virulents, à une dose telle qu'ils tuent sans pulluler, le nombre des bacilles introduits est toujours insuffisant à amener la mort s'ils ne se multiplient pas. Le sérum sera donc préventif s'il empêche cette multiplication. Incidemment, nous pouvons nous demander par quel procédé il s'oppose à la pullulation. L'idée la plus répandue est que c'est en vertu de son pouvoir bactéricide; et l'effet empêchant du sérum à l'égard de la péritonite typhique expérimentale est généralement assimilé à un effet bactéricide. Suivant nous, c'est à tort: il ne suffit pas que l'on constate dans un sérum le pouvoir bactéricide, c'est-à-dire la faculté de détruire *in vitro* le bacille d'Eberth ou du moins d'accroître sur lui les effets dissolvants de l'alexine ou complément, pour en conclure que, *in vivo*, dans la cavité péritonéale, ce même processus suffit à rendre compte de l'action préventive ou qu'il en est le facteur essentiel. Nous mêmes avons maintes fois vérifié la propriété bactéricide proprement dite, l'existence, dans nos sérums, d'une sensibilisatrice (amboceptor d'Ehrlich). Mais, d'abord, cette propriété a toujours été médiocre, même dans les échantillons de sérum les plus préventifs à l'égard de l'infection péritonéale; en second lieu, il nous a paru que les deux propriétés ne marchaient pas de pair et que la propriété préventive n'était pas, considérée dans différents échantillons de sérum, proportionnelle à la propriété bactéricide. Enfin, ayant suivi de près ce qui se passe dans la cavité péritonéale à la suite de l'injection de bacilles et de sérum, non pas par de simples ponctions (méthode que nous jugeons tout à fait insuffisante), mais en sacrifiant les animaux à divers intervalles, nous concluons que la réaction phagocytaire prédomine de beaucoup sur la dissolution extracellulaire: les bacilles sont pour ainsi dire balayés par les leucocytes réunis dans la séreuse en amas plus ou moins volumineux, que l'on ne peut bien observer qu'en ouvrant largement l'abdomen; à un certain moment, les éléments bacillaires, plus ou moins raréfiés dans la partie liquide de l'exsudat, sont présents en nombre prodigieux dans ces amas leucocytaires, dans lesquels on peut suivre leur destruction (déformation globuleuse, dissolution), soit surtout dans l'intérieur même des phagocytes, soit à leur contact intime. Par quel mécanisme le sérum favo-

ensemencements fréquents en bouillon et par des passages dans le péritoine du cobaye. En serait-il de même avec des bacilles doués d'une qualité différente, d'une virulence plus forte ou plus particulièrement adaptée à l'infection sanguine? Il nous est permis d'en douter: nous avons à diverses reprises essayé d'exalter le bacille d'Eberth par des passages intraveineux, dans l'espoir de lui faire acquérir une modalité virulente particulière; nous avons toujours échoué. Cette absence d'exaltation s'explique bien, si l'on considère que les bacilles injectés dans les veines du cobaye n'y pullulent pas et s'y détruisent.

rise-t-il ce processus? l'imprégnation des bacilles par l'ambocepteur n'intervient-elle pas? Toujours est-il que les phagocytes, qu'ils soient excités par une substance spéciale du sérum (stimuline?), ou que leur tâche soit favorisée par une préparation des corps microbiens par le sérum, concourent largement à la destruction des bacilles, et que la dissolution extracellulaire, purement humorale, ne nous paraît pas être le facteur essentiel de l'action préventive. Nous croyons donc que l'expression de „pouvoir bactéricide“, en tant qu'elle s'applique au pouvoir préventif du sérum à l'égard de la péritonite typhique expérimentale, consacre une équivoque: il y a destruction des bacilles, mais par un processus plus complexe. Il n'en est pas moins vrai qu'un sérum qui protège contre l'infection péritonéale est un sérum qui s'oppose à la pullulation bacillaire, à l'infection proprement dite, qui est antibacillaire, antiinfectieux¹⁾.

Cette propriété anti-infectieuse, dite bactéricide, devient inutile, lorsqu'il s'agit de protéger contre l'infection générale réalisée par l'injection intraveineuse. S'il est vrai que le processus infectieux évolue alors sans multiplication des bacilles, il ne sert de rien que le sérum s'oppose à la pullulation, puisque même sans lui elle ne se produit pas. Si tout se réduit à une intoxication, il est clair que, pour être efficace, le sérum doit être antitoxique.

On comprend donc très bien qu'un sérum puisse être très efficace contre la péritonite typhique expérimentale et inactif à l'égard de la septicémie typhique. Ce n'est pas, comme le croit Bail, que, dans ce dernier cas, son pouvoir bactéricide soit dans l'impossibilité de s'exercer; c'est qu'il n'est pas apte à procurer le seul effet alors utile, l'effet antitoxique. On conçoit d'autre part qu'un sérum puisse être au contraire plus efficace à l'égard de l'infection sanguine qu'à l'égard de l'infection péritonéale, s'il peut être doué d'une propriété antitoxique et si celle-ci prédomine sur la propriété anti-infectieuse. En d'autres termes, on s'explique fort bien la distinction et l'indépendance des deux propriétés préventives désignées plus haut par les expressions + P et + S: la première est une propriété antiinfectieuse (plus ou moins confondue souvent avec la propriété bactéricide), la seconde est l'expression d'une propriété antitoxique.

Puisque nos expériences établissent le pouvoir + S, elles établissent du même coup la propriété antitoxique²⁾. Nous n'hésitons donc pas à nous ranger au nombre de ceux qui, tels que Chantemesse et Besredka, croient à la réalité d'une propriété antitoxique à l'égard du bacille d'Eberth. On sait qu'un des caractères assignés aux produits bacillaires distingués sous le nom d'„endotoxines“ (telles que celle du bacille d'Eberth) serait de ne pas provoquer dans l'organisme la formation d'un produit antitoxique. S'il est vrai, comme nous nous croyons autorisés à l'affirmer, que la propriété préventive de nos sérums à l'égard de la septicémie typhique expérimentale traduise une propriété antitoxique, la réaction antitoxique, à l'égard de la toxine typhique,

1) En thèse générale, nous croyons que l'expression de „sérums anti-infectieux“ doit être substituée à celle de „sérums bactéricides“, pour désigner, par opposition aux sérums antitoxiques, les sérums dont le mode d'action consiste à s'opposer à l'infection par les microbes vivants.

2) D'ailleurs, nous nous sommes plusieurs fois assurés qu'un tel sérum possède un pouvoir de neutralisation à l'égard des produits toxiques du bacille d'Eberth, diffusés dans les cultures en bouillon.

quoique moins marquée évidemment qu'à l'égard des toxines proprement dites, est une réalité.

Notre but étant ici seulement d'affirmer l'existence de la double propriété préventive (+ P, + S) dans le sérum antityphique, et de l'interpréter, nous ne voulons pas insister sur les conditions d'immunisation qui permettent d'obtenir, soit l'une, soit l'autre de ces propriétés; nous y reviendrons ailleurs. Nous n'en dirons ici que quelques mots. Comme sujets fournisseurs du sérum, nous nous sommes adressés au mouton et au cheval. On peut conférer au sérum le pouvoir préventif + S (antitoxique), soit par des injections de toxine (produits de filtration de cultures en bouillon, préparées dans des conditions appropriées), soit par des injections intraveineuses de cultures vivantes. Le premier mode d'immunisation ne développe pas le pouvoir + P (anti-infectieux); le second est susceptible de développer l'un et l'autre pouvoir préventif. L'immunisation par injections intraveineuses de bacilles vivants est la méthode de choix, aussi bien pour préparer un sérum très efficace à l'égard de l'infection péritonéale, que pour obtenir un sérum doué du pouvoir préventif à l'égard de l'infection sanguine. Suivant les conditions de l'immunisation (conditions relatives aux quantités de culture introduites par chaque injection, à l'accroissement des doses successives, au rapprochement des injections, à la prolongation du traitement, à la tolérance de l'animal), on pourra voir prédominer l'un ou l'autre des deux pouvoirs préventifs. Mais, ce qui complique davantage la question, c'est que les injections intraveineuses de cultures vivantes (et il en est de même des injections de toxine) développent plus ou moins dans le sérum, à côté de la propriété utile (+ S), une propriété contraire, fâcheuse (— S). Ce n'est pas ici le lieu d'examiner quelle est la nature de cette dernière propriété, si elle est liée à la présence, dans le sérum, de produits bacillaires ou de substances d'origine cellulaire ou organique par suite d'altérations d'ordre toxique. Disons seulement que l'une et l'autre propriétés contraires (+ et —) ne marchent pas de pair dans les différents sérums que nous avons préparés: la propriété fâcheuse n'est pas, comme on pourrait le supposer, le résultat d'un excès de la première. Quoi qu'il en soit, le point délicat, à notre avis, dans la préparation d'un sérum antityphique efficace à l'égard de la septicémie typhique expérimentale, est de développer la propriété utile au maximum, tout en évitant ou en réduisant autant que possible la propriété nuisible. Tous nos efforts depuis quelque temps se concentrent vers la solution de ce problème: tenter de corriger la propriété fâcheuse dans un sérum qui malgré tout en serait doué, et fixer les conditions précises d'immunisation qui permettent de l'éviter.

Nachdruck verboten.

Beobachtungen über die Wirkung der Scharlach-Streptokokkenvaccine.

Von Dr. N. Langowoy,

Assistenzarzt an dem Moskauer St. Wladimir-Kinderhospital.

Mit 9 Kurven.

Auf Vorschlag des Herrn Dr. G. Gabritschewski, Direktor des bakteriologischen Instituts an der Moskauer Universität, wurden seit Oktober 1905 im Moskauer St. Wladimir-Kinderhospital, und zwar auf der chirurgischen Abteilung desselben, Beobachtungen über die Scharlachvaccine eingeleitet. Die Vaccine wurde behufs Verhütung möglicher Ansteckung mit Hospitalscharlach solchen Kranken injiziert, welche gezwungen sind, längere Zeit im Krankenhause zuzubringen; somit waren die meisten Vaccinierten mit Knochen- und Gelenktuberkulose Behaftete, also Patienten, die gewöhnlich monate-, sogar jahrelang das Krankenhaus nicht verlassen, ferner an Knochenfrakturen, Mastoiditis u. s. w. Leidende. Injiziert wurde die Vaccine Kindern von $1\frac{1}{2}$ —2—16 Jahren, und zwar nur solchen, bei welchen keine Temperaturerhöhung sich kundgab; brachten fiebernde Kranke längere Zeit im Hospitale zu, so schritt man zur Injektion erst dann, nachdem das Fieber gewichen war. Der Injektion mit der Vaccine wurden nicht unterworfen: 1) Kinder unter 1 Jahr; 2) fiebernde und erschöpfte Kranke und 3) solche, welche nur für einige Tage ins Hospital aufgenommen wurden. Man nahm die Injektion an jedem Kranken 3mal, mit seltenen Ausnahmen 2mal vor, und zwar in wöchentlichen Zwischenräumen. Zur Injektion wurden 2 Sorten von Vaccine verwendet, und zwar eine (No. 1) aus einer Streptokokkenkultur auf Bouillon mit Zusatz von Traubenzucker, eine andere (No. 2) aus einer Kultur auf gewöhnlicher Bouillon zubereitete. Der ersten bedienten wir uns in den Monaten Oktober, November und Dezember 1905, der zweiten im Januar und Februar 1906. Die Dosierung der ersten Sorte der Vaccine für die erste Injektion war wie folgt:

von	2—3 Jahren	0,3 Vaccine
"	3—4 "	0,4 "
"	5—7 "	0,5 "
"	7—9 "	0,6 "
"	9—11 "	0,7 "
"	11—16 "	0,8 "

Für die 2. und 3. Injektion wurde eine anderthalbmal stärkere Dosis genommen. Für die zweite Sorte der Vaccine wurde seit Januar 1906 auf Herrn Dr. G. Gabritschewskis Rat eine vergrößerte und einfachere Dosierung festgesetzt und zwar für das Alter von 2—10 Jahren:

für die 1. Injektion	0,5
" " 2.	1,0
" " 3.	2,0

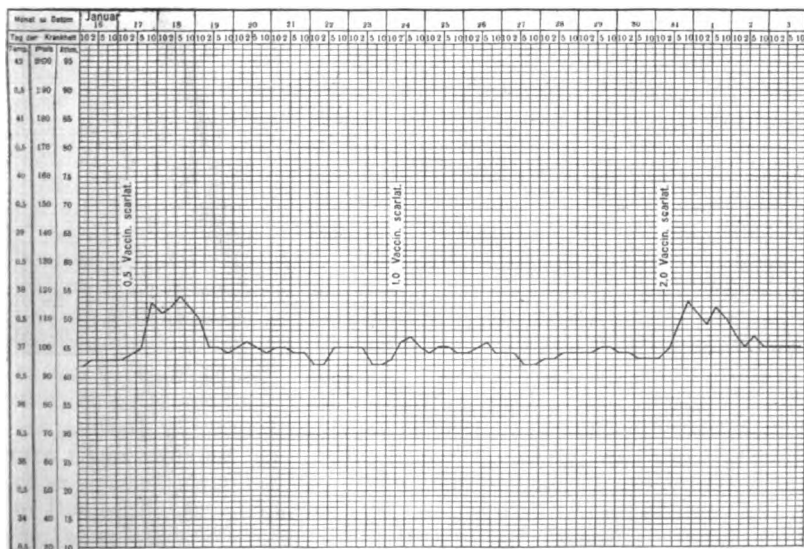
Kindern unter 2 Jahren injizierte man 2mal weniger, über 10 Jahre doppelt so viel. Diese Dosierung wird auch bis jetzt fortgesetzt. Zur Injektion werden die üblichen 1—2 g-Spritzen verwendet; die Nadeln müssen von mittlerer Stärke sein, da die feinen leicht durch die in der Vaccine suspendierten Partikelchen verstopft werden können. Vor der Injektion muß die Vaccine sorgfältig umgeschüttelt werden. Injiziert

wurde in das Unterhautgewebe des Abdomen unter strengsten aseptischen Kautelen. Im Laufe von 5 Monaten wurden 120 Kinder vacciniert, von denen 115 den Scharlach nicht gehabt, während 5 diese Krankheit vor dem Eintritt ins Krankenhaus überstanden hatten. Das Bild, welches sich bei den verschiedenen Kranken nach der Injektion von Vaccine darbot, war ein sehr mannigfaltiges; daher finde ich es für angemessen, bevor ich zur Beschreibung desselben schreite, einige der charakteristischen Krankheitsgeschichten anzuführen.

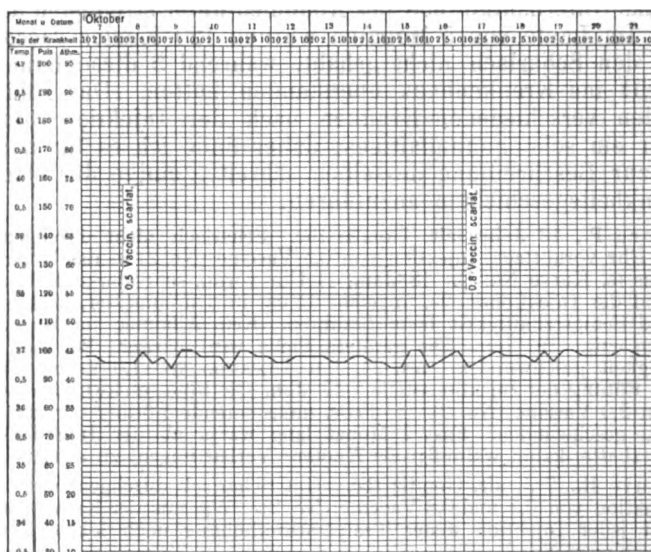
I. Georg P., 12 Jahre alt, Gonitis tbc. Scharlach nicht durchgemacht. Am 17. Jan., 11 Uhr vormittags, Injektion von 0,5 Vaccine (No. 2) in das Unterhautgewebe des Abdomens (s. Kurve No. 1). 18. Jan., 11 Uhr vorm., sehr starke Rötung der Haut in der Gegend der Injektionsstelle, ungefähr 15 cm im Durchmesser, leichte Infiltration derselben und Schmerzhaftigkeit beim Berühren. Kein Albumen im Harn. Puls und Selbstbefinden gut. 19. Jan. Die gerötete Stelle wird blasser. 20. Jan. Röte und Schmerzhaftigkeit geschwunden. Am 24. Jan. Injektion von 1,0 Vaccine (No. 2). 25. Jan. Mäßige Rötung der Injektionsstelle. 26. Jan. Die Röte geschwunden. Am 31. Jan. Injektion von 2,0 Vaccine (No. 2). 1. Febr. unbedeutende Rötung der Injektionsstelle. 2. Febr. Röte geschwunden. Fast 1 Monat lang waren an der Injektionsstelle feste, wenig schmerzhaft, kaum walnußgroße Knoten (Verhärtungen) zu sehen.

II. Xenie R., 7 J. alt, Gonitis tbc. Hat Scharlach durchgemacht. Am 8. und 17. Okt. Injektion von 0,5 und 0,8 Vaccine (No. 2). Wie aus der Kurve ersichtlich ist, wurden nach jeder Injektion weder Temperaturerhöhung noch lokale Erscheinungen beobachtet (s. Kurve No. 2).

III. Georg M., 4 J. alt, Coxitis tbc. Scharlach nicht durchgemacht. Am 8. Okt., um 11 Uhr vorm., Injektion von 0,3 Vaccine (No. 1). 9. Okt., 11 Uhr vorm., lebhafte Rötung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle. Kein Albumen im Harn. 10. Okt. Röte geschwunden. Am 17. Okt. Injektion von 0,5 Vaccine (No. 1). 18. Okt. Typisch scarlatinöser, feinkörniger, lebhaft roter Ausschlag am ganzen Körper. Leichte Angina. Die Zunge blaß, etwas belegt. Kein Albumen im Harn. Puls und Selbstbefinden gut. 19. Okt. Kokken in Kultur aus dem Rachen. Blaßgefärbter Rachen. Ausschlag blasser. 20. Okt. Ausschlag verschwunden. Am 26. Okt. Injektion von 0,6 Vaccine (No. 1). 27. Okt. ein sehr zarter, feinkörniger Ausschlag am ganzen Körper. Puls und Selbstbefinden gut. Der Rachen blaß gefärbt. 28. Okt. Erblaffen des Ausschlags. 29. Okt. Ausschlag geschwunden. Keine Desquamation (s. Kurve No. 3).



Kurve 1.



Kurve 2.

Kurve 3.
(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ueber ein Anticholeraserum.

Von Allan Macfadyen, M. D., London.

Es wird allgemein anerkannt, daß die Symptome von Cholera asiatica durch eine akute Vergiftung mit gewissen Produkten des spezifischen Erregers bedingt sind, den Kommabacillus von Koch. Ferner, daß diese Symptome nicht die Folge einer allgemeinen Infektion des Körpers sind, sondern einer Absorption des Giftes am Ort der Ansteckung, dem Darm.

Der Charakter des spezifischen Giftes ist natürlich der Gegenstand vieler Untersuchungen geworden, sowohl um es zu isolieren, als auch um eine Serumtherapie der Krankheit zu begründen.

Es gilt als aussichtslos, Cholerafälle mit einem reinen bakteriziden Serum zu behandeln. Die Serumtherapie der Cholera, wenn sie überhaupt gelingen sollte, muß sich auf eine antitoxische Basis stützen, wenn man an das klinische Bild der Krankheit denkt. Dies wird auch allgemein anerkannt von Allen, die versucht haben, eine spezifische Behandlung der Krankheit einzuführen.

Um Gifte von Kulturen des Kommabacillus zu bekommen, hat man eine Reihe von Versuchen gemacht. Zwei Theorien, scheinbar widersprechend, sind in Bezug auf die Natur des spezifischen Giftes entstanden und haben Anlaß zu manchem Streit und zu Meinungsverschiedenheiten gegeben. Es wird behauptet, besonders von französischen Beobachtern, daß das Gift ein echt sezerniertes Produkt des Bacillus in vita und in vitro ist und extracellulär in dem Sinne, daß es diffundierbar und löslich ist. Andere, und hauptsächlich deutsche Bakteriologen, behaupten, daß das Gift der Zelle eigen und deshalb von intracellulärem Typus ist.

Der Standpunkt hat entschieden, welche Untersuchungsmethoden gewählt wurden. Die Verteidiger eines extracellulären Giftes versuchten ein sezerniertes Produkt durch Züchtung der Bacillen in flüssigem Nährboden zu bekommen, während jene, die das Gift für intracellulär hielten, mit den getöteten und unzweifelhaft giftigen Leibern der Bacillen arbeiteten.

Man wird gestatten, die Hauptresultate kurz zu erwähnen, da die meisten 10 Jahre zurückdatieren.

Unter den früheren Beobachtern hat Petri (1) die Kommabacillen auf Peptonnährboden gezüchtet und ein hitzebeständiges Protein, von ihm „Toxopepton“ genannt, erhalten. Die ganzen Kulturen waren aber giftiger als die erhaltenen Filtrate. Hueppe und Scholl (2) züchteten die Bacillen in Eiern und erhielten ein Gift durch Fällung mit Alkohol. Später wurde aber gezeigt, daß die toxische Wirkung nicht von einem spezifischen Gifte bedingt wurde.

Gamaleia (3) war nach seinen Untersuchungen überzeugt, daß es mehrere Choleratoxine gibt. Die Kommabacillen, auf Kalbsfußbouillon gezüchtet, gaben zwei lösliche Gifte, das eine — thermolabil — verursachte Durchfall bei Kaninchen, das andere — thermostabil — eine Vergiftung, aber ohne Diarrhöe. Die Dosen, um diese Wirkungen zu produzieren, waren beträchtlich. Behring und Ransom (4) haben ein von flüssigen Kulturen gewonnenes lösliches Gift beschrieben, das hitze-

beständig und für Meerschweinchen in konzentrierten Dosen akut toxisch war. Man kann schwerlich annehmen, daß es sich um ein primäres Gift handelte, eher um abgebaute Produkte des ursprünglichen Giftes. Das Serum, welches mit dem Gift dargestellt wurde, schien nicht sehr ausgeprägte antitoxische Eigenschaften besessen zu haben, was wahrscheinlich auf die geringe Toxizität des Giftes zurückzuführen sind.

Die wichtigen Untersuchungen von Metschnikoff, Roux und Salimbeni (5) sind hier besonders zu erwähnen. Hochvirulente Cholerakulturen, durch intraperitoneale Züchtung in Kollodionsäckchen erhalten, waren auf einem besonderen Nährboden — 2 Proz. Pepton, 2 Proz. Gelatine und 1 Proz. Kochsalz enthaltend — gezüchtet. Die Kulturen erhielten ihre Maximumtoxizität den 4. Tag und wurden dann filtriert.

Das Filtrat war subkutan für Meerschweinchen giftig — durchschnittlich 0,3 ccm per 100 g Tier.

Das Gift, ähnlich dem von Behring und Ransom, war gegen Kochen unempfindlich, aber leicht durch Licht und Luft zerstört. Das Meerschweinchen war das empfindlichste Tier, andere, wie z. B. Kaninchen, brauchten größere Dosen. Das Gift wirkte subkutan und peritoneal und verursachte Hypothermie, Peritonitis, diarrhäische Erscheinungen und Hyperämie der Bauchorgane. Diese Resultate scheinen einfach und entscheidend zu sein im Sinne eines sezernierten Giftes der Cholerabacillen, können aber auch in der Weise erklärt werden, daß es sich in der Tat um toxische Bestandteile der Kommabacillen handelte, die durch Autolyse und Auflösung der Zellen frei geworden waren. Die Sterblichkeit der Vibrien, selbst in jungen Kulturen, ist eine hohe. Gotschlich und Weigang (6) konstatierten, daß in 2-tägigen Kulturen bei 37° C nur ungefähr 10 Proz. der Kommabacillen lebendig waren und den 3. Tag höchstens 1 Proz. Es bleibt deshalb zweifelhaft, ob die so erhaltenen Gifte genuine lösliche Toxine repräsentierten und auch ob sie identisch mit dem Gifte der Infektion waren.

Pfeiffer (7) ist der hervorragendste Vertreter in Bezug auf die intracelluläre Natur des Choleragiftes. Die Giftigkeit von jungen, filtrierten Kulturen ist gering. Auf der anderen Seite sind vorsichtig getötete junge Agarkulturen akut giftig in derselben Weise wie die lebendigen Kulturen.

Dies ist durch die sorgfältigsten Versuche von Pfeiffer gründlich demonstriert. Es läßt sich nicht bezweifeln, daß das primäre Choleragift, mit der Zelle innig verbunden, sehr empfindlich ist und sich leicht in sekundäre und weniger toxische Modifikationen überführen läßt. Um dieses Gift zu demonstrieren, muß man deshalb eine schonende Technik gebrauchen. Spätere Untersuchungen haben die respektiven Standpunkte nicht wesentlich modifiziert, ausgenommen, daß Pfeiffers Schlußfolgerungen die weiteste Annahme gefunden haben.

Seit 1896 haben weder Behring und Ransom noch Metschnikoff und seine Kollegen, so weit ich weiß, weitere Mitteilungen gemacht. Man darf deshalb annehmen, daß die Resultate ihre Erwartungen nicht erfüllt haben.

Während durch verschiedene Methoden sich toxische Elemente in Cholerakulturen nachweisen lassen, sind die Filtrate weniger toxisch als das Ausgangsmaterial und haben unbefriedigende immunisierende Resultate geliefert. Das Kennzeichen eines wirksamen Toxins ist die Erzeugung eines kräftigen Antitoxins. Von diesem Standpunkt betrachtet,

haben die bis jetzt beschriebenen löslichen Cholera gifte unbefriedigende Resultate gegeben.

Dies wird evident durch Betrachtung der immunisierenden Versuche von Metschnikoff und seinen Kollegen. 2 Pferde bekamen subkutan das lösliche Gift in einer Anfangsdosis von 10 ccm. Nach 6 Monaten waren die Pferde im stande, 200 ccm zu vertragen. Die Injektionen waren mit merklichen Lokalreaktionen verbunden.

Das Serum mit dem filtrierten Toxin gemischt und Meerschweinchen subkutan injiziert, ergab folgende Resultate: Nach 3-monatlicher Behandlung und Injektion von 350 ccm neutralisierten 3 ccm des Serums $1\frac{1}{2}$ tödliche Dosen des filtrierten Toxins. Nach 6-monatlicher Behandlung und Injektion von 950 ccm Toxin neutralisierte 1 ccm Serum 4 tödliche Giftdosen. Die Zahlen sind ein Beweis, daß das Gift sowohl als auch das Serum schwache immunisierende Eigenschaften besaßen. Das Toxin wurde ebenfalls von dem Behring-Ransom-Serum neutralisiert.

Das von Pfeiffer durch Injektionen der Bakterienleiber gewonnene Serum besaß hohe bakteriolytische, aber keine demonstrierbare antitoxische Eigenschaften — es schützte nicht gegen die toten und toxischen Leiber der Kommabacillen.

Während es deshalb anerkannt wird, daß ein Choleraserum antitoxische Eigenschaften besitzen muß, hat Pfeiffers Serum diese nicht gezeigt, und Metschnikoffs Serum hat die Wirkung von normalem Serum eben nach einer längeren Immunisierungsperiode nicht sehr auffallend überschritten. Schließlich ist die Möglichkeit, einen Antikörper für jenes primäre Gift, das als integrierender Bestandteil der Choleraorganismen existiert, herzustellen, eine Streitfrage geblieben und wird als unausführbar von vielen kompetenten Bakteriologen betrachtet.

Es war mit der Zweck, ein definitives Resultat, entweder im positiven oder negativen Sinne, zu bekommen, daß die folgenden Untersuchungen von mir unternommen wurden.

Wie ich schon in einer vorigen Mitteilung (8) über ein antiendotoxisches Typhusserum kurz erwähnt habe, sind die Versuche mit dem Choleraendotoxin auch gelungen.

Die Gefriermethode ergab die günstigsten Bedingungen, um das Choleraendotoxin direkt aus der lebendigen Zelle zu gewinnen und seine Eigenschaften zu studieren. Zu diesem Zwecke wurden virulente Kulturen verwendet. Die Organismen wurden auf Nähragar in Roux-Flaschen gezüchtet, eine wässrige Emulsion des 18-stündigen Wachstums gemacht und in einer Zentrifuge gewaschen. Die ausgeschiedenen Mikroben wurden bei der Temperatur der flüssigen Luft zerkleinert und das Produkt in 1 : 1000 Kalilauge aufgenommen. Nach dem Zentrifugieren bekam man eine klare obere Schicht, aus einem 10-proz. Extrakt der Bacillen bestehend.

Diese wurde abpipettiert und sehr rasch mit Chloroformdampf behandelt. Die Zellsäfte waren steril und akut toxisch. Die quantitative Ausbeute war ziemlich konstant und betrug ungefähr 10 mg fester Substanz pro Kubikcentimeter. Es war deshalb möglich, irgend einen Parallelismus zwischen der Virulenz und der Toxizität der Kulturen zu konstatieren — eine Frage von theoretischer und praktischer Wichtigkeit. Man kann sofort sagen, daß hochvirulente Kulturen die am meisten toxischen Zellsäfte lieferten und die von niedriger Virulenz die am wenigsten, und in den Fällen, wo die Virulenz so gesunken war, daß 2 Oesen ein Meerschweinchen nicht töteten, war die Toxizität der er-

haltenen Säfte entsprechend vermindert, indem 0,5 ccm und manchmal 1 ccm nicht tötete, während durchschnittlich $\frac{1}{10}$ ccm von virulenten Kulturen akut toxisch war. Was das Choleraendotoxin betrifft, so sind Virulenz und Toxizität eng verwandt, indem erhöhte Virulenz erhöhte Toxizität bedeutet und umgekehrt. Diese Beobachtung erklärt vielleicht abweichende Resultate, die verschiedene Beobachter erhalten haben. Jedenfalls rechtfertigt sie die Benutzung von virulenten Kulturen, die ich in meinen Untersuchungen auf die Endotoxine von Cholera und anderen pathogenen Mikroorganismen gemacht habe. Die Schwankungen in der Toxizität der Cholerasäfte halte ich im ganzen für abhängig von Schwankungen in der toxischen Qualität des Materials. Der Index für eine gute Ausbeute an Toxin ist die Virulenz der gegebenen Kultur und sie ändert sich, trotz aller Mühe unter Laboratoriumsbedingungen, manchmal erheblich. Es ist ein störender Faktor in den experimentellen Arbeiten über Cholera.

Toxizität der Zellsäfte. Von den hochvirulenten Kulturen waren die Säfte für Meerschweinchen in Dosen von $\frac{1}{10}$ und $\frac{1}{30}$ ccm intraperitoneal giftig, während $\frac{1}{60}$ ccm die Tiere krank machte. Durchschnittlich war $\frac{1}{10}$ ccm die tödliche Dosis für Meerschweinchen von 300 g. Von Kulturen von noch niedrigerer Virulenz war die Toxizität der Säfte 0,3–0,5 ccm und bei sehr schwacher Virulenz war 0,5 ccm und manchmal mehr nötig, um die Tiere zu töten.

Das Endotoxin wirkte auch subkutan und mit denselben Erscheinungen wie peritoneal — Peritonitis, Hyperämie der Bauchorgane und Blutungen im Magen. Die Resultate waren nicht so konstant wie die, welche man durch kleinere peritoneale Dosen erhielt.

Das Endotoxin war intravenös, für Kaninchen akut giftig. Die Symptome waren Ohnmacht, ungefähr $\frac{3}{4}$ Stunde nach der Einspritzung, heftiger Durchfall, Hypothermie und Tod manchmal binnen 1 Stunde. Von den hochvirulenten Kulturen waren $\frac{1}{20}$ und $\frac{1}{10}$ ccm der Zellsäfte tödlich, durchschnittlich betrug die tödliche Dosis 0,3–0,5 ccm. Die filtrierten Säfte waren gleichfalls giftig, z. B. 0,2 und 0,5 ccm des filtrierten Saftes töteten Kaninchen. Das Kaninchen war toleranter für subkutane Injektionen — 1, 2 und 3 ccm töteten nicht, aber verursachten lokale Reaktionen und Induration.

Bei Meerschweinchen erhielt man gleichmäßigere Resultate, deshalb wurden sie hauptsächlich zu Serumprüfungen benutzt.

Für Ziegen war das Endotoxin von hoher Giftigkeit. Eine Ziege starb binnen 12 Stunden nach Injektion von $\frac{1}{10}$ ccm (1 mg). Eine zweite Ziege entwickelte hartnäckige Diarrhöe nach einer Dosis von $\frac{1}{100}$ ccm ($\frac{1}{10}$ mg). In 3 anderen Fällen machten $\frac{1}{100}$ ccm die Tiere krank, während $\frac{1}{80}$ und $\frac{1}{50}$ ccm akute Diarrhöe und Tod verursachte. Diese Beispiele illustrieren die akute Wirkung des Choleraendotoxins, wenn man es in den Blutstrom eines empfindlichen Tieres einführt — $\frac{1}{10}$ mg toxische Effekte verursachend.

Die aufbewahrten Säfte verlieren an Toxizität und werden leicht durch Hitze modifiziert, wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist:

Toxischer Cholerazellsaft.

	$\frac{1}{2}$ Std. bei 55° C		$\frac{1}{2}$ Std. bei 60° C		Nicht erhitzt	
Meerschweinchen	1 ccm	lebt	1 ccm	lebt	1 ccm	tot
"	0,5 "	"	0,5 "	"	0,5 "	"
"	0,3 "	"	0,3 "	"	0,3 "	"

Die Toxizität der obigen Mengen war nach $\frac{1}{2}$ Stunde bei 55° und 60° C vernichtet, analog dem Typhusendotoxin, das unter denselben Bedingungen erhalten war. Die löslichen Toxine von Ransom und Metschnikoff waren unempfindlich gegen Kochen.

Immunisierungsversuche. Die Versuche wurden mit Kaninchen und Ziegen ausgeführt. Das normale Serum besitzt keine auffallende Wirkung auf die unmittelbar von der Cholerazelle gewonnenen Toxine, z. B. schützte 1 ccm nicht gegen zwei tödliche Dosen.

Die Kaninchen erhielten die Zellsäfte subkutan und waren tolerant gegen beträchtliche Mengen. In einem Falle wurden 1, 2, 3 und 5 ccm wöchentlich eingespritzt und das Serum titriert. Das Serumtoxingemisch wurde nach $\frac{1}{2}$ Stunde bei 37° C mit folgenden Resultaten Meer-schweinchen intraperitoneal eingespritzt:

Kaninchenserum.

Meerschweinchen	Serumtoxingemisch	Resultat
1	2 ccm Toxin + 2 ccm Serum	lebt
2	2 " " + 1 " "	"
3	2 " " + $\frac{1}{2}$ " "	"
4	1 " " + 2 " "	"
5	1 " " + 1 " "	"
6	1 " " + $\frac{1}{2}$ " "	"
7	1 " " + 2 " " Normalserum	tot
8	0,2 " "	"

1 ccm Gift enthielt 5 ermittelte Giftdosen. Das Serum hat also deutliche antiendotoxische Eigenschaften erworben, indem $\frac{1}{2}$ ccm 10 tödliche Dosen neutralisiert, während 1 ccm Normalserum nicht im stande war, 2 Giftdosen zu neutralisieren.

Mit anderen Kaninchen bekam man nach kurzer Immunisierung ähnliche Resultate, z. B. schützte, in zwei Instanzen probiert, $\frac{1}{20}$ ccm gegen 3 und $\frac{1}{50}$ ccm gegen 2 ermittelte Giftdosen.

Durch diese Versuche ließ sich anfangs das Erzeugen eines Antikörpers für das Choleraendotoxin beweisen und ferner erklären, daß man es mit einem wirksamen Toxin zu tun hatte.

Die weiteren Versuche wurden intravenös an Ziegen ausgeführt. Dieses Tier ist, wie schon angedeutet, sehr empfindlich gegen das Choleratoxin, und eine vorsichtige Dosierung für eine gelungene Immunisierung nötig.

Eine Ziege bekam jeden 7. Tag intravenös $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{20}$ und $\frac{1}{5}$ ccm des toxischen Materials. Das Tier wurde nach der ersten Einspritzung krank und die folgenden verursachten deutliche Reaktionen. Nach der sechsten Injektion wurde das Serum probiert.

Ziege I.

Meerschweinchen	Serumtoxingemisch	Resultat
1	2 ccm Toxin + 2 ccm Serum	lebt
2	2 " " + 1 " "	tot
3	2 " " + $\frac{1}{2}$ " "	lebt
4	1 " " + 2 " "	"
5	1 " " + 1 " "	"
6	1 " " + $\frac{1}{2}$ " "	"

1 ccm des Zellsaftes enthielt 4 ermittelte Giftdosen und $\frac{1}{2}$ ccm des Serums schützte gegen 8 tödliche Giftdosen. Das Normalserum schützte nicht gegen 2 Giftdosen.

Eine zweite Ziege wurde vorsichtig und für eine längere Periode immunisiert und eine Toleranz für sonst tödliche Giftdosen etabliert. Die Menge der wöchentlichen Einspritzungen betrug: $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{80}$, $\frac{1}{30}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{15}$, $\frac{1}{15}$, $\frac{1}{15}$, $\frac{1}{12}$, $\frac{1}{12}$ und $\frac{1}{8}$ ccm.

Die Ziege wurde nach den ersten Einspritzungen von $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{30}$, $\frac{1}{20}$ und $\frac{1}{15}$ ccm krank. Die injizierte Gesamtmenge war ungefähr 1 ccm oder 10 mg von fester Substanz. Die Behandlung erstreckte sich über 4 Monate und am Ende dieser Periode lebte das Tier und blieb gesund.

Bei dieser Ziege wurde ihr Serum immer gegen dieselbe Menge Zellsäfte probiert, nämlich 1 ccm und 3—5 ermittelte Giftdosen enthaltend. Die folgende Tabelle repräsentiert die so gewonnenen Resultate:

Ziege II.

Ziege	Toxin	Serum	Meer- schweinchen
Blutprobe	Ermittelte Dosen	Menge	Resultat
Nach 6 Einspritzungen	3	$\frac{1}{10}$ ccm	lebt
„ 6 „		$\frac{1}{20}$ „	„
„ 6 „		$\frac{1}{50}$ „	„
Nach 13 Einspritzungen	5	$\frac{1}{10}$ ccm	lebt
„ 13 „		$\frac{1}{20}$ „	„
Nach 14 Einspritzungen	3	$\frac{1}{20}$ ccm	lebt
„ 14 „		$\frac{1}{20}$ „	„
„ 14 „		$\frac{1}{50}$ „	„
„ 14 „		$\frac{1}{50}$ „	„
„ 14 „		$\frac{1}{100}$ „	„
„ 14 „		$\frac{1}{100}$ „	„
Nach 15 Einspritzungen	3	$\frac{1}{200}$ ccm	lebt
„ 15 „		$\frac{1}{200}$ „	„
„ 15 „		$\frac{1}{400}$ „	„
„ 15 „		$\frac{1}{400}$ „	„
„ 15 „		$\frac{1}{500}$ „	„
„ 15 „		$\frac{1}{500}$ „	„

Es waren deshalb bestimmte antiendotoxische Eigenschaften in dem Ziegenserum vorhanden, in dem Maße, daß $\frac{1}{500}$ ccm 3 ermittelte Giftdosen neutralisierten, während 1 oder 2 ccm Normalserum diese anti-toxische Fähigkeit nicht besaßen.

Die Schutzwirkung des Serums wurde auch bei Kaninchen probiert und auch intravenös wirksam befunden, z. B. $\frac{1}{50}$ Serum neutralisierte intravenös 3—4 Giftdosen und durch andere Proben wurden ähnliche Resultate erzielt. Da die Versuche ihren Zweck erreicht hatten, so habe ich sie vorläufig nicht weiter fortgesetzt, obwohl ich nicht zweifle, daß man noch höhere Serumwerte erhalten kann.

Die Versuche haben den Beweis geliefert, daß es gelingt, durch die gegebene Methode einen Antikörper für das Choleraendotoxin zu gewinnen, und auch die Möglichkeit, den immunisierenden Wert des Serums in deutlicher Weise zu steigern.

Es bleibt noch hinzuzufügen, daß das Ziegenserum auch Agglutinine und Bakteriolyse enthält, z. B. $\frac{1}{2000}$ ccm agglutinierte die Cholera-bacillen und $\frac{1}{1000}$ ccm gab Pfeiffers Reaktion. Die Versuche in dieser Richtung wurden nicht weiter geführt, als nötig war, um das Vorhandensein dieser Körper zu konstatieren.

Die Experimente beweisen:

1) daß akut toxische Zellsäfte von kräftigen immunisierenden Eigenschaften von den Choleraorganismen durch die angewandte Methode sich gewinnen lassen;

2) daß man einen Antikörper gegen jenes primäre Gift, welches als ein integrierender Bestandteil des Kommabacillus existiert, erzeugen kann, eine Tatsache, welche von vielen Seiten für unmöglich gehalten wird;

3) daß man eine Steigerung der Immunität erzeugen kann, was von gleicher Wichtigkeit ist;

4) daß das Serum außer antiendotoxischen auch agglutinierende und bakteriolytische Eigenschaften besaß;

5) daß in dem Falle des Choleraorganismus eine enge Beziehung zwischen seiner Virulenz und Giftigkeit existiert;

6) daß das erhaltene Choleraendotoxin thermolabil ist und leicht bei 55° und 60° C vernichtet wird.

London, Juli 1906.

Literatur.

- 1) Petri, Arbeiten a. d. kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. VI. 1890.
- 2) Hueppe, Deutsche med. Wochenschr. 1891. p. 417. — Scholl, Arch. f. Hyg. 1892. p. 172.
- 3) Gamaleia, Arch. de méd. expér. 1892. p. 172.
- 4) Ransom, Deutsche med. Wochenschr. 1895. p. 457. — Behring, Ibid. 1898. p. 294.
- 5) Metschnikoff, Roux et Salimbeni, Annal. Pasteur. T. X. 1896. p. 257.
- 6) Gotschlich und Weigang, Zeitschr. f. Hyg. Bd. XX. 1895. p. 376.
- 7) Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg. Bd. XI. p. 393, Bd. XV. p. 268, Bd. XX. p. 217, Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 7 u. 8.
- 8) Macfadyen, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Bd. XLI. Heft 2.
- 9) Kraus und Prantschhoff, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Bd. XLI. Heft 3 u. 4.

Nachdruck verboten.

Ueber den Wert der Malachitgrünnährböden zur Differenzierung der Typhus- und Colibacillen.

[Vom II. pathologisch-anatomischen Institut der Universität zu Budapest
(Direktor: Prof. Dr. Otto Pertik).]

Von Dr. Géza Királyfi, I. Assistenten.

(Schluß.)

In der III. Versuchsreihe bestrebte ich mich nun, nachdem ich schon einige geringe positive Resultate erreicht hatte, das Verhalten anderer Bakterien gegenüber dem Malachitgrün zu erproben. Zu diesem Zwecke benützte ich vorderhand zwei Bakterien, den Paratyphus und den Staphylococcus. Mit diesen beiden Stämmen impfte ich die sechs verschiedenen Nährböden der vorigen Versuchsreihe, und zwar die mit dem Höchster Grün hergestellte Gelatine vermittelt Zusatz von 2—1½—1 ccm des Farbstoffes, zuerst ohne Phosphorsäure, alsbald aber diese Serie von 3 Nährböden mit Zusatz von Phosphorsäure. Als Resultat ging hervor, daß der Staphylococcus sich fast gar nicht entwickeln konnte, nur auf den schwächsten, den indifferentesten Böden, auf der die Phosphorsäure entbehrenden, 1 ccm Grün enthaltenden Gelatine, aber auch auf dieser nur nach 3 Tagen, in der Form einiger ver-

krümmter Kolonien. Kurz, das Malachitgrün schien in gehöriger Konzentration zur vollkommenen Unterdrückung dieses Keimes tatsächlich geeignet. Der Paratyphus entwickelte sich dagegen innerhalb 24 Stunden auf allen Kulturböden, ausgenommen die am stärksten wirkende, 2 ccm Malachitgrün und Phosphorsäure enthaltende Gelatine, auf welcher derselbe erst in 3—4 Tagen, aber dann auch nur ein sehr schwaches Wachstum zeigte.

Zur weiteren IV. Versuchsreihe benützte ich Agarnährboden. Die Zusammenstellung des Agars, die kleinen Kniffe der Zubereitung, die Säuerung und gehörige Alkalisierung, die Qualität und Perzentuation der Zusätze etc., all dies ist genau vorgeschrieben. In meinen Versuchen wollte ich mich möglichst streng an diese Vorschriften halten. Loeffler läßt zu 100 ccm des gehörig hergestellten, flüssigen Agars 2—2½ ccm von der 2-proz. Lösung des Malachitgrüns mischen. Die Grünlösung läßt er aber vermittelst sterilisierten Wassers bereiten und setzt dieselbe so dem heißen, flüssigen Agar zu, nicht aber sterilisiert er die Farbelösung selbst. Den Vorteil dieser strengen Distinktion, was auf den ersten Blick vielleicht unverständlich zu sein scheint, rechtfertigte indes der Versuch tatsächlich einigermaßen. In dieser Versuchsserie stellte ich viererlei Nährböden her, zwei, in welchen die 2-proz., mit sterilisiertem Wasser bereitete Lösung des Malachitgrüns zum flüssigen Agar gemischt wurde, in dem einen zu 100 ccm Nährboden 2 ccm, in dem anderen 2½ ccm des Farbstoffes. In den anderen beiden Nährböden wurde die 2-proz. Grünlösung mit dem Agar zusammen aufgekocht. Von den so hergestellten vier verschiedenen Agarböden wurden Schalen ausgegossen und, die eine Hälfte mit Coli, die andere mit Typhus infiziert, in den Thermostaten gelegt. Nach 24 Stunden las ich das Resultat ab. Auf den Nährböden, bei welchen die Grünlösung mit dem Agar zusammen aufgekocht wurde, entwickelten sich sowohl die Typhus-, als auch die Coli-Kolonien ganz schön. In der Morphologie der Kolonien waren auffallende Unterschiede zwischen den zwei Arten nicht zu konstatieren, aber ganz regelmäßig und auffallend zeigte sich eine Differenz in der Farbe sowohl der zweierlei Kolonien, als in den anstoßenden Teilen des Nährbodens selbst. Die Typhuskolonien haben nämlich ihre, der ursprünglichen Färbung des Kulturbodens entsprechende, dunkelgrüne Farbe beibehalten, während die Coli-Kolonien, wie auch in bedeutender Ausdehnung der ganze nachbarliche Nährboden sich entfärbte, d. h. eine; von ihrer eigentlichen Farbe ganz abstechende gelbe Färbung zeigte. Geradezu abweichend von den Loefflerschen Untersuchungen, nach welchen diese gelbliche Entfärbung für die Kolonien der Typhusbacillen charakteristisch wäre. — Von den beiden anderen, nicht gekochten, nur mit sterilisiertem Wasser bereiteten Malachitgrünnähragarplatten erreichte ich auf jener, welche 2 ccm Farbstoff enthielt, wieder einmal positives Resultat, in dem Sinne, daß auf derselben tatsächlich nur die Typhuskolonien sich entwickelten, während die Stelle der Coli-Impfung ganz steril blieb. — Neben dem Typhus entwickelten sich dann auch einige fremde Keime, was leicht zu verstehen ist, wenn man bedenkt, daß die Grünlösung in diesem Falle im Interesse des Versuches nicht aufgekocht wurde. Auf der anderen Platte, die ich aus dem 2½ ccm Farbstoff enthaltenden Agar goß, entwickelten sich weder Typhus noch Coli-Kolonien, sondern nur fremde, aus sekundärer Infektion stammende Keime.

In der V. Versuchsreihe wollte ich wieder das Verhalten der

Malachitgrün enthaltenden Gelatine, sowie des Agarnährbodens gegen andere pathogene Mikroorganismen prüfen. Zu diesem Zwecke habe ich Gelatineplatten mit $1\frac{1}{2}$ ccm Malachitgrün und Agarplatten mit 2 ccm des Farbstoffes verfertigt, da ich in der II. wie in der IV. Versuchsreihe bei diesen beiden Kulturböden noch die verhältnismäßig besten Resultate zur Typhus-Coli-Differenzierung bekam. Jedes von diesen zwei Nährmedien besäte ich nun mit der Emulsion von viererlei Mikroorganismen. Ich benützte wieder den Staphylococcus und den Paratyphus und außer diesen noch die 24-stündigen Kulturen von Anthrax und Cholera. Das Resultat war ganz übereinstimmend sowohl auf den Gelatine-, wie auf Agarplatten, insofern unter den 4 Arten sich nur der Paratyphus entwickelte, die übrigen 3 aber wurden durch das Malachitgrün in ihrem Wachstum vollkommen verhindert.

Die VI. Versuchsreihe wurde für Kontrolluntersuchungen bestimmt, mit welchen ich die positiven Experimente der II. und IV. Versuchsreihe zu wiederholen resp. zu kontrollieren beabsichtigte. Zu diesem Zwecke wendete ich mich wieder zu der $1\frac{1}{4}$ ccm Malachitgrün enthaltenden Gelatine und dem 2 ccm, nicht gekochten, Malachitgrünagarboden, die ich, in Schalen ausgegossen, mit der Emulsion von Typhus und Coli besäte. Zu meiner großen Ueberraschung aber, und gegen jede Erwartung, entwickelten sich nun in 24 Stunden auf der Gelatine ohne Unterschied die Kolonien sowohl der Typhus- wie der Coli-Bacillen. Auf der Agarplatte entwickelte sich in 24 Stunden ungefähr bloß der Typhus, vom Coli insgesamt einige verkümmerte Keime, in 48 Stunden aber erschienen auf der Platte, wenn auch schwach, aber doch genug bemerkbar, auch die Coli-Kolonien, in 72 Stunden sogar bekam ich ganz gut entwickelte Kolonien, welche, so wie früher in der IV. Versuchsreihe, wieder die charakteristische gelbe Verfärbung der Nährmedien hervorgerufen haben.

In diesem Falle schien nun wieder ein Gegensatz zu bestehen gegen die früheren Versuche, bei welchen ich schon einige Anhaltspunkte für die Differenzierung der Coli-Typhusgruppe zu finden glaubte. Da die beiden Versuche in allen Details der Ausführung vollkommen übereinstimmten, und der einzige Unterschied nur das Alter der Kulturen betraf, da in dem ersten Falle eine eintägige, in letzterem eine 4—5-tägige Kultur benützt wurde, war ich gezwungen, dieses verschiedene Alter der Bakterienkulturen für den Grund des Resultatunterschiedes anzusehen.

Noch mehr wurde das Mißtrauen gesteigert durch die nächste, andere Untersuchung, welche ich dieser Versuchsreihe anschloß. Von der 2-proz. Lösung des Höchster Malachitgrüns setzte ich nämlich $1\frac{3}{4}$ ccm der phosphorsäurehaltigen Gelatine zu und diesen Nährboden impfte ich nun mit der 2-tägigen Bouillonemulsion, einmal der Coli-, dann der Typhusbacillen. Der Erfolg war in 24 Stunden schwach, in 48 Stunden aber ganz deutlich zu sehen und wirkte geradezu überraschend, da es diesesmal eben die Coli-Bacillen waren, welche stark wuchernde Kolonien bildeten, während sich der Typhus fast gar nicht entwickelte. Dieses völlig entgegengesetzte Resultat konnte ich mir nun in keiner Weise erklären.

Bei der folgenden VII. Versuchsreihe untersuchte ich auf derselben Gelatine von $1\frac{3}{4}$ ccm das Verhalten noch zwei anderer pathogener Mikroorganismen, des Bac. Friedländer und des Streptococcus. Der erstere wuchs auf dem Malachitgrünnährboden ganz ungehindert,

während der *Streptococcus* seine Vermehrung vollkommen einstellte und zu Grunde ging.

In der VIII. Versuchsreihe impfte ich auf die Gelatine von $1\frac{3}{4}$ ccm, die eine Platte mit der Emulsion einer eintägigen, die zweite mit einer 4-, und die dritte mit einer 8-tägigen Typhus- und Coli-Kultur, damit, die sich etwa zeigenden Unterschiede, bei gleichzeitiger Beobachtung, besser im Augenmerk gehalten werden können. Die Lebensfähigkeit der 4- und 8-tägigen Typhus- und Coli-Kultur wurde durch Ueberimpfung auf Agarröhrchen erprobt. Bei den eintägigen Kulturen war das Resultat wieder dasselbe, als zuvor bei den 2-tägigen, und zwar entwickelten sich auch hier nur die Coli-Kolonien, die Stelle der Typhusimpfung blieb ganz steril. Bei den 4-tägigen Kulturen trat die entwicklungshemmende Wirkung des Malachitgrüns so sehr in den Vordergrund, daß nur ein sehr schwaches, verkümmertes Wachstum und ungefähr in gleichem Maße bei beiden Arten zu konstatieren war. Bei den 8-tägigen Kulturen dagegen, ohne daß irgendwelche Regelmäßigkeit zu eruieren wäre, entwickelten sich die Kolonien der Coli in 48 Stunden verhältnismäßig gut, von der Typhusimpfung war eben nur die Stelle zu sehen, ein eigentliches Wachstum war aber nicht zu konstatieren.

In der letzten, IX. Versuchsreihe — nachdem ich die so sehr verschiedenen Umstände des Wachstums beobachtete — wollte ich unser altes, im Institute vorrätiges Malachitgrün noch einmal erproben. Ich ließ vier verschiedene Gelatinenährböden herstellen, und zwar zwei durch Zusatz von 1, und von $1\frac{1}{2}$ ccm des Farbstoffes und Zusatz von Phosphorsäure, und zwei mit Malachitgrün ohne Phosphorsäure. Das Resultat stimmte auch diesesmal mit den in der I. Versuchsreihe gefundenen Daten überein. Auf den phosphorsäurehaltigen Böden war gar kein Bakterienwachstum zu konstatieren, auf den 2 Medien ohne Säure aber entwickelten sich gleichgut sowohl die Typhus- wie die Coli-Bacillen.

Wenn ich nach alledem am Schlusse der Untersuchungen meine von den Loefflerschen Malachitgrünnährböden gewonnenen Impressionen betrachte, kann ich das Vertrauen und die Begeisterung, mit welcher sich Loeffler über seinen Nährboden äußert, dermalen noch nicht teilen.

Der erste Widerspruch den Loefflerschen Untersuchungen gegenüber zeigte sich schon damals, als ich dem phosphorsäurehaltigen Gelatinenährboden laut Vorschrift 2 ccm der 2-proz. Lösung des Malachitgrüns hinzusetzte. Diese Konzentration nämlich war schon im stande, in allen meinen Versuchen die Entwicklung des Typhus oder Coli vollkommen zu behindern, weshalb ich auch den Zusatz von $1\frac{1}{2}$ — $1\frac{3}{4}$ ccm nicht überschreiten konnte.

Das Wachstum der Typhusbacillen bei gleichzeitiger Entwicklungshemmung des Coli konnte ich ganz ausnahmsweise nur in 2 Fällen erreichen. Zumeist wuchsen die Coli-Bacillen ungehindert neben den Typhuskolonien weiter, und es gab sogar Fälle, wo im Gegenteile die Typhusbacillen ihre Entwicklung einstellten, während die Coli-Kolonien ein ganz üppiges Wachstum führten. Es waren auch keine auffallenden Unterschiede zwischen den Kulturen der zwei Arten zu konstatieren. Man vermied die als charakteristisch gezeichnete Furchenbildung der Typhusbacillen, sowie die Entfärbung, resp. die gelbliche Verfärbung der Nährböden. Auf den Agarplatten erschien sogar gerade bei den Kolonien des Coli ganz konsequent die gelbe Färbung des Nährbodens.

Der Erfolg wird — wie es scheint — noch von vielen Nebenumständen beeinflusst. Wie wichtig die richtige Auswahl des Farbstoffes ist, was übrigens auch Loeffler in seiner Originalarbeit betont, geht aus der I. Versuchsreihe hervor, bei welcher eine Bakterienentwicklung auf den mit dem eben vorrätigen und nicht offiziellen Malachitgrün hergestellten Nährböden nicht zu erreichen war. Das Alter der Bakterien scheint gleichfalls von Einfluß zu sein. Bei jungen, 1—2-tägigen Kulturen kann das Resultat in vielem von den, bei älteren Kulturen gewonnenen Resultaten abstechen. Es können noch ferner die Herkunft der Bakterien, vielleicht auch die Menge der zur Impfung gelangten Mikroorganismen, sowie die Qualität der im Nährboden außer dem Malachitgrün befindlichen Bestandteile etc. von Einfluß sein, lauter Faktoren, welche die Einheitlichkeit der Resultate in großem Maße zu gefährden im stande sind.

Es ist zweifellos wahr, daß der Zusatz von Malachitgrün zahlreiche Mikroorganismen in ihrer Entwicklung zu hemmen im stande ist. Als solche erwiesen sich, wie wir auch in den Experimenten sahen, der Streptococcus, der Staphylococcus, der Anthrax und der Cholerabacillus, und wahrscheinlich gibt es noch eine ganze Reihe von Bakterien, welche in ähnlicher Weise auf diesem Boden sich nicht entwickeln können. Jedenfalls ein Vorteil dieses neuen Nährbodens, wodurch wir in Bakteriengemengen einzelne Individuen leichter eliminieren und ein isolierteres Wachstum anderer zu fördern im stande sind. Aber gerade für den Zweck, auf welchem die ganze Methode basiert war, zur Differenzierung des Typhusbacillus von den ihm verwandten Arten, besonders von Coli-Bacillen, hat sich das neue Verfahren, wenigstens nach meinen obigen Versuchsergebnissen, nicht als ganz entsprechendes, ganz zuverlässiges erwiesen.

Ich weiß wohl, daß die Versuche öfters, besonders bei neuen, noch nicht ganz erprobten Verfahren, von gewissen kleinen Kniffen abhängen, und durch das Nichteinhalten von kleinlich erscheinenden oder für solche gehaltenen Vorschriften oder aber durch Hinzufügung von ähnlichen anderen Eingriffen, das ganze Experiment scheitern kann. Darum war ich auch bestrebt, bei meinen Untersuchungen auf möglicher Objektivität vorgehend, mich streng an die Vorschriften zu halten und eben deshalb fühle ich mich auch berechtigt, auf Grund meiner Experimente eine objektive Kritik zu üben.

Schließlich ist es mir eine angenehme Pflicht, für das wohlwollende Interesse, welches mein hochverehrter Chef, Herr Prof. Otto Pertik, meiner Arbeit entgegengebracht hat, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Nachdruck verboten.

Ueber Züchtung von Mikroorganismen in strömenden Nährböden.

[Aus dem hygienischen Institut der deutschen Universität Prag. Vorstand: Prof. Hueppe.]

Von Privatdozent Dr. F. Weleminsky.

Mit 1 Figur.

(Schluß.)

Das Arbeiten mit dem Zirkulator ist leicht und bequem; ein Versagen ist bei dem Mangel an Ventilen ausgeschlossen, und die morgendlichen und abendlichen Druckschwankungen der Wasserleitung bringen nur kleine Veränderungen in der Geschwindigkeit. Allzu schnelles Gehen ist aber wegen des starken Schäumens der Flüssigkeit zu vermeiden. Nur bei Oeffnen und langem Offenbleiben eines 2. Wasserhahnes (z. B. zum Betrieb einer Zentrifuge) kann unter Umständen das Sinken des Druckes, ein Stehenbleiben des ganzen Apparates zur Folge haben, falls nicht gleichzeitig der Wasserhahn des Apparates stärker geöffnet wird. Bei elektrischem Antrieb wäre auch dieses vermieden. Ebenso steht das Reinigen, Sterilisieren, Impfen an Bequemlichkeit kaum dem Arbeiten mit der Eprouvette nach.

Etwas anders arbeiten die beiden anderen Apparate. Von der ersten Uebersetzung (*R*) geht ein Exzenter (*E₁*) zu einer Druck- und Saugpumpe (*P*); diese saugt bezw. preßt Luft durch einen Gummischlauch (*Gu₁*) in ein durch den Thermostaten (*Th*) laufendes Messingrohr (*Me*), von dem 3 Hähne außerhalb, 9 innerhalb des Thermostaten angebracht sind. An jeden Hahn kann man mit kurzem Gummischlauch (*Gu₂* bez. *Gu₃*) Oxydationseprouvette (*O*) einen Ventilapparat (*V*) anlegen. Erstere ist eine gewöhnliche Eprouvette, durch deren Wattepfropf ein Glasrohr (*Gr*) läuft, das oben mit Watte geschlossen ist und unten ein (oder zwei) Löcher (*Lo*) hat. Saugt die Pumpe (beim Rücklauf des Exzenters *E₁*), so wird die Flüssigkeit in der Glasröhre mehr oder weniger hoch steigen, je nach der Öffnungsweite des betreffenden Hahnes; drückt sie (bei Vorlauf des Exzenters), so wird Luft durch die Watte und Glasröhre gepreßt und durch das Loch (*Lo*) in Blasen durch die Flüssigkeit getrieben. Das Resultat ist ebenfalls eine starke Bewegung, aber vor allem auch ein enormes Oxydieren. Ein Beispiel möge dies zeigen: Eine konzentrierte Traubenzuckerlösung wird mit viel Kalilauge und mit Kupfersulfat versetzt und gekocht (Trommersche Zuckerprobe); nach abgelaufener Reaktion (Rotfärbung, Trübung und Undurchsichtigkeit durch das ausgefallene Kupferoxydul) kommt die Flüssigkeit in die Oxydationseprouvette. Bereits nach 10 Minuten beginnt die Farbenveränderung (Hellerwerden, dann schmutzig-grün, grün, hellblau), bis nach spätestens 6 Stunden die ursprünglich blaue Farbe und vollkommene Klarheit wiederhergestellt ist. Frisches Kochen erzeugt wieder die typische Reaktion, in der Oxydationseprouvette wiederum kehrt Klarheit und blaue Farbe wieder etc. Das Sediment der abgegossenen Kontrollprobe bleibt natürlich unverändert rot.

Der dritte Apparat endlich (in der Reihenfolge der Konstruktion eigentlich der erste) ist der komplizierteste; das Wesentlichste an ihm sind die beiden Glasventile (*Gva* und *Gvb*); wird Luft angesaugt, so geht das Glasventil *a* (*Gva*) von 1, wo es luft- und wasserdicht eingeschliffen ist, nach 2, wo nur eine leichte Einkerbung zwecks Verhinderung des Weiterlaufens sich im Rohr befindet. Das Ventil ist also geöffnet und die Flüssigkeit strömt in der Röhre hinauf; denn gleichzeitig ist das 2. Ventil *b* (*Gvb*) von der Einkerbung 4 zum ebenfalls eingeschliffenen Verschlußpunkt 3 zurückgesaugt worden, so daß die Flüssigkeit nicht durch das 2. Ventil durch kann. Wird wiederum die Luft eingepreßt, so geht *Gva* nach 1, die Flüssigkeit kann also nicht zurückströmen, sondern muß durch das Ventil *b* (*Gvb*), das gleichzeitig von 3 nach der Einkerbung 4 geschleudert wurde, in die weitere Eprouvette (*Ep*) strömen. Beides wiederholt sich natürlich bei jeder Umdrehung von *R*. Die Folge ist ein intensives Zirkulieren; die Luftzufuhr kann man regulieren: je weniger Flüssigkeit man einfüllt, desto intensiver ist die Oxydation. An der Luft Eintrittsstelle (*Lu*) ist die Röhre zu einer Kugel erweitert, da die Flüssigkeit oft bis hinaufsteigt und dabei stark schäumt; in diese führt ein umgebogenes Glasrohr (*u*), in welches Watte gestopft ist; beides dient dazu, das Hineinblasen von Keimen zu verhindern. Natürlich ist auch an der Mündung der Eprouvette ein Wattepfropf. Der Ventilapparat kann auf einem Holzstativ (*St*) befestigt werden, ebenso wie die Turbine, das eiserne Rad und die Pumpe zusammen auf einem kleinen

Holztischchen montiert sind. Dieser Apparat wurde von mir bereits auf dem Naturforscherkongreß in Karlsbad 1902 demonstriert; wegen der angegebenen Mängel wurde mit der Publikation bis jetzt gewartet, wo sich der Apparat No. 1 (Zirkulator) in 2-jährigem Betrieb als allen Ansprüchen gewachsen gezeigt hat. In weiterer Verfolgung der Demonstration in Karlsbad konstruierte E. Wiener (4) einen Apparat, leider ohne seine erfolgreichenden Arbeiten damit fortzusetzen.

Wenn wir die 3 Apparate vergleichen, so ist zu sagen, daß beim Zirkulator ein intensives, gleichmäßiges Strömen mit reichlicher Luftdurchmischung stattfindet und daß bei der von uns benützten Größe beliebige Flüssigkeitsmengen (von 5–100 ccm) verwendet werden können.

Die Oxydationseprouvette ergibt eine geringere und nicht so gleichmäßige Bewegung, dafür eine enorme Oxydation mit dem Sauerstoff der Luft; das Arbeiten ist wegen der langen Glasröhre nicht ganz so bequem, wie mit dem Zirkulator, die Flüssigkeit verdunstet rasch, so daß die Züchtung nicht über 3 Tage fortgesetzt werden kann, und es können endlich nur geringe Flüssigkeitsmengen (5–10 ccm) verwendet werden; bei größeren Mengen — wenn man statt der Epruvette einen Kolben verwendet — leidet sowohl Bewegung wie Oxydation, da immer nur wenige (1–2) ccm in der Röhre bewegt und ebensoviel Luft jedesmal durchgeblasen werden kann. Die Oxydationseprouvette wird besonders da zur Geltung kommen, wo es weniger darauf ankommt, den Einfluß der Bewegung zu studieren, als den der Oxydation, und sie leistet z. B. gute Dienste, wenn man die Virulenz von Bakterien schnell herabsetzen will. — Der Ventilapparat endlich steht in Bezug auf Bewegung und Oxydation in der Mitte zwischen den beiden ersten; er muß aber sehr genau gearbeitet sein, und auch dann kommt es manchmal vor, daß die Ventile manchmal versagen. Die Reinigung ist oft recht schwierig und das ganze Arbeiten lange nicht so bequem wie mit dem Zirkulator. Auch kommen trotz aller Vorsicht häufig Verunreinigungen vor. Aus allen diesen Gründen wurde in der letzten Zeit fast stets mit dem Zirkulator, und nur zu ganz bestimmten Zwecken zuweilen mit den beiden anderen Apparaten gearbeitet. Es beziehen sich auch die folgenden Ausführungen, wenn nichts Besonderes erwähnt ist, auf den Zirkulator, wobei bemerkt werden muß, daß genauere Angaben über das gesamte Verhalten (Toxinbildung, Virulenzabschwächung etc.) der einzelnen Mikroorganismen bei Zirkulation demnächst erfolgen sollen. Hier sollen nur sozusagen einige Stichproben gegeben werden, um den Unterschied zwischen strömenden und ruhenden Medien, speziell in Bezug auf das Wachstum der Mikroorganismen zu zeigen.

1) Anthrax: Bei 1 Oese Einsaat ist die Bouillon im Zirkulator nach 12 (bei stärkerer Einsaat schon nach 5) Stunden gleichmäßig und dicht getrübt, während die Epruvette auch nach 24 Stunden nur einen kleinen Bodensatz zeigt. Mikroskopisch: im Zirkulator einzelne Stäbchen, in der Epruvette Fäden. Gießt man die Bouillon aus dem Zirkulator in Epruvetten, so sedimentiert sie schnell; nach 12 Stunden ist sie ganz klar, $\frac{1}{8}$ – $\frac{1}{4}$ der Höhe bildet das aus einzelnen Bacillen bestehende Sediment. Läßt man die Bouillon länger zirkulieren, so bilden sich kurze Ketten; nach 3 Tagen beginnt bereits die Degeneration der Bacillen; sie färben sich schlecht und bilden kleine Klumpen, die mikroskopisch an Agglutination erinnern. Sporenbildung fehlt meistens. Läßt man dagegen eine Kultur, die 8–10 Stunden zirkuliert hatte, ruhig stehen, so tritt schon nach weiteren 6 Stunden äußerst üppige Sporenbildung auf. Fast kein Bacillus ist ohne Spore.

In der Oxydationseprouvette tritt oft gerade zu Beginn das Wachs-

tum in Form von kleinen Körnern auf, welche mikroskopisch an Agglutination erinnern.

In zirkulierendem, defibriniertem Hundeblut ist die Vermehrung nicht um so viel stärker als in ruhendem. (Dagegen tritt rasch Hämolyse und tiefdunkel-rotbraune Verfärbung auf, die im ruhenden fehlt.)

2) *Subtilis* zeigt ähnliche Verhältnisse im Zirkulator wie *Anthrax*: enorm üppiges Wachstum, einzelne Stäbchen, schnelle Degeneration.

3) *Typhus*: Starkes Wachstum (etwa 10mal so rasch als bei Ruhe). Auffallend starker Geruch.

4) *Coli* entspricht dem *Typhus*.

5) *Cholera* wächst ebenfalls enorm rasch; gleichmäßige Trübung der Bouillon (auch nach dem Abgießen), lauter einzelne Stäbchen, Virulenz nimmt rasch ab; in der Oxydationseprouvette zu Beginn „agglutiniertes“ Wachstum.

6) *Vibrio Elvers* wächst wie *Cholera*; nach 12 Stunden bereits völlig undurchsichtig. Auch nach dem Abgießen in eine Eprouvette bleibt die Bouillon 3 Tage gleichmäßig getrübt, während sie bei Wachstum in der Eprouvette klar bleibt und sich ein leuchtendes Häutchen an der Oberfläche bildet. Im Zirkulator leuchtet die ganze strömende Flüssigkeit. Nach 6 Tagen sind die Vibrionen völlig degeneriert.

7) *Diphtherie* wächst im Anfang langsam, nach 8 Stunden beginnende Trübung, die bei genauerem Zusehen aus einzelnen kleinen Körnchen besteht. Mikroskopisch: lauter kleine Klümpchen. Nach 16 Stunden bereits sehr üppiges Wachstum, die Bouillon trübe wie eine Erbsensuppe. Mikroskopisch: wenige Bacillen einzeln, lauter kleine Klümpchen. Typische Anordnung der Bacillen darin (parallel oder staketenförmig). Nach 24 Stunden sind die Bacillen fast völlig degeneriert, färben sich schlecht.

8) *Pyocyaneus*: Schnelles, üppiges Wachstum; die grüne Farbe schlägt bald um. Nach 8 Tagen himbeerfarben.

9) *Staphylokokken*: Wachstum viel rascher und üppiger, sonst gleich der Eprouvette.

10) *Streptokokken*: Ein Stamm, der in der Eprouvette ziemlich spärlich als Bodensatz wächst und keine Ketten mehr bildet, wächst im Zirkulator nach 18 Stunden relativ reichlich, Ketten von 12—18 Gliedern bildend. Die abgegossene, gleichmäßig getrühte Bouillon sedimentiert sich rasch. Die 2. zirkulierende Generation zeigt schon nach 5 Stunden üppiges Wachstum; die nach 18 Stunden abgegossene Bouillon sedimentiert sich nicht mehr, sondern bleibt intensiv und gleichmäßig trüb.

11) *Hühnercholera*: wächst rasch.

12) *Schweineseuche*: Gutes Wachstum. Die Bouillon gleichmäßig getrübt. Die 2. Generation wächst noch rascher und üppiger. Impft man aus dem Zirkulator eine Eprouvette, so wächst die Schweineseuche sehr üppig und gleichmäßig trübend, während der Stamm sonst in der Ruhe die Bouillon fast klar läßt und einen leichten Bodensatz sowie ein Häutchen bildet.

13) *Actinomyces Nocard* wächst auf Agar in 4—5 Tagen, in ruhender Bouillon sehr langsam; im Zirkulator die Bouillon nach 48 Stunden noch völlig klar; nach 50 Stunden einige kleine Körnchen, nach 52 Stunden eine Masse davon. Nach weiteren 20 Stunden ist die Bouillon wieder völlig klar. Die Körnchen haben sich an verschiedenen Stellen des Zirkulators niedergeschlagen. Mikroskopisch erinnern sie mehr an die Drusen des thierischen Körpers, als an *Kulturactinomyces*.

14) Farcin du boeuf scheint im Zirkulator nicht zum Wachstum zu bringen zu sein (Agar nach 3 Tagen).

15) Tuberkulose: Nach 14 Tagen bleibt die Glycerinbouillon noch völlig klar, obgleich in der Eprouvette bzw. im Kolben sowohl Hühnertuberkulose wie Menschentuberkulose bereits wachsen. Es werden daher die Zirkulatoren mit Gummikappen geschlossen (s. oben). Trotzdem bleibt die Bouillon 2½ Monate klar; erst am Ende des 3. Monates sieht man an den Stellen, welche gerade noch befeuchtet werden (z. B. an den Ecken des Verbindungsrohes *Ge* mit den beiden Mündungsröhren), warzige Gebilde, die innerhalb der weiteren 14 Tagen bedeutend größer werden und den Tuberkelkolonien auf Glycerinagar gleichen. Auch die Flüssigkeit ist ganz leicht getrübt von Tuberkelbacillen. Entweder sind dieselben, was das Wahrscheinlichere ist, von den Kolonien abgespült worden, oder es sind die Tuberkelbacillen trotz der Zirkulation schließlich doch gewachsen und haben sich (s. *Actinomyces*) an den erwähnten Stellen abgesetzt. In etwa der Hälfte der Fälle ist im Zirkulator überhaupt nichts gewachsen.

Wir können also 2 Gruppen unterscheiden: *Actinomyces*-Tuberkulose wächst im strömenden Nährboden entweder gar nicht oder schlechter als im ruhenden. Alle anderen wachsen ungleich rascher und üppiger, ganz besonders die Septikämieerreger (Milzbrand, Streptokokken, Schweineseuche); häufig ist zu Beginn (besonders in der Oxydationseprouvette) agglutiniertes Wachstum (Anthrax, Cholera etc.). Die Formen stehen vielfach den natürlichen näher (Ketten bei Streptokokken, Sporenlosigkeit und einzelne Stäbchen bei Anthrax, Drusen bei *Actinomyces* Nocard). Sehr rasch tritt Degeneration auf, und zwar bei allen untersuchten Mikroorganismen. Endlich können wir auch schnelle Anpassung an das Zirkulieren konstatieren (üppigeres Wachstum der 2. Generation bei Streptokokken, Schweineseuche) und Behalten der bei der Zirkulation erworbenen Eigenschaften auch in der Ruhe (gleichmäßige und dichte Trübung der ruhenden Bouillon bei Schweineseuchen etc.). — Wollen wir den Einfluß der Zirkulation ganz kennzeichnen, so können wir sagen, daß sie (und die mit ihr verbundene Oxydation) tatsächlich den natürlichen Verhältnissen vielfach mehr zu entsprechen scheint, als die Ruhe, und jedenfalls für das Wachstum der Mikroorganismen von sehr großer Bedeutung ist.

Literatur.

- 1) Di Mattei und Stagnitta, Annali dell'Ist. d'Igiene dell'Univ. di Roma. Vol. I 1889. (Zit. nach Baumgarten, Jahresberichte. Bd. V. p. 556.)
- 2) Meltzer, Meltzers Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXX. p. 454. (Zit. nach Lehmann und Neumann, Bakt. Diagnostik. 2. Aufl. p. 34.)
- 3) Appel, zit. nach Lehmann und Neumann. p. 34.
- 4) Wiener, E., Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXIV. 1903. p. 594.

Erklärung der Zeichnung.

T Turbine.
L Lederriemen (1. Transmission).
R eisernes Rad.
B Baumwollstrick zur 2. Transmission.
H Holzrand.
E, Exzenter zum Betrieb der Wiege.
Th Thermostat.
W Wiege.
Hb Haken und Bindfaden zum Anhängen des Zirkulators.

C Zirkulator.
Ka } die 2 Glaskolben des Zirkulators.
Kb }
Ga } die 2 Glasröhren, welche sie verbinden.
Gb }
M Die Mündungsröhren der 2 Glaskolben.
Ge Die Glasröhre, welche sie verbindet.
Mö Die Oeffnung der Mündungsröhren.
E, Exzenter zum Betrieb der Pumpe.
P Pumpe.

Gu₁ Gummischlauch von der Pumpe zur
Messingröhre.
Mc Messingröhre im Brutschrank.
Gu₂ Gummischlauch zur Oxydationseprou-
vette.
O Oxydationseprouvette.
Gr Glasrohr in derselben.
Lo Loch im Glasrohr.
Gu₃ Gummischlauch zum Ventilapparat.
V Ventilapparat.

Lu Lufteintrittsstelle mit Wattepfropf.
u umgebogenes Glasröhrchen.
Gva } die 2 Glasventile.
Gvb }
1 } die luft- und wasserdicht eingeschliffe-
3 } nen Stellen für die 2 Ventile.
2 }
4 } die Einkerbungen für die 2 Ventile.
Ep weitere Eprouvette.
St Stativ.

Nachdruck verboten.

Beitrag zur Kenntnis und Differenzierung choleraähnlicher Vibrionen.

[Aus dem staatlichen Laboratorium für Schiffs- und Tropenhygiene in Triest.]

Von Seesaniätsinspektor Dr. Markl.

Mit 4 Figuren.

Voriges Jahr isolierte Gotschlich¹⁾ aus Leichen von Mekka-pilgern, welche in El-Tor an verschiedenen Darmaffektionen gestorben waren, 38 Vibrionenstämme, von welchen 6 mit Choleraimmunserum agglutiniert wurden und auch morphologisch und kulturell von Cholera-vibrionen nicht zu unterscheiden waren. Die Kulturen verflüssigten Gelatine, koagulierten nicht die Milch, gaben die Nitrosoindolreaktion und waren pathogen für Meerschweinchen, nicht für Tauben. Die Agglutination mit hochwertigem Choleraserum erfolgte noch in einer Verdünnung von 1:2000. Auf Grund dieser Merkmale erklärte Gotschlich die 6 Vibrionenstämme für echte Cholera und die Träger derselben, welche klinisch keine Cholerasymptome und anatomisch Dysenterie darboten, für „Cholerasträger“. Dieselbe Ansicht vertraten Gaffky, Kolle und Meinicke²⁾.

Die Befunde Gotschlichs haben im internationalen Sanitätsrate von Aegypten begreifliche Aufregung hervorgerufen. Es war wohl bekannt, daß sich Cholera-vibrionen bei Cholera-erikonvaleszenten bis 50 Tage lebensfähig erhalten können; aber Cholera-vibrionen bei „Cholera-gesunden“ — das war ein Novum. Der Sanitätsrat von Alexandrien war daher hinsichtlich der zu ergreifenden Maßnahmen unschlüssig; war die Pilgerkampagne für rein oder für verseucht zu erklären?

Solche Bedenken müßten gegebenen Falles bei jeder Sanitätsbehörde auftreten. Es war daher wünschenswert, über die El-Tor-Fälle weitere Erhebungen zu pflegen und die isolierten Kulturen näher zu unter-suchen. Ich wendete mich im Wege meiner vorgesetzten Behörde an das Konsularamt in Alexandrien, welches die Uebermittlung der mit Cholera identifizierten 6 Vibrionenstämme bereitwilligst besorgte.

Mittlerweile sind neue Tatsachen bekannt geworden, welche die Identität der El-Tor-Vibrionen mit der Cholera in Frage stellen. Kraus³⁾ fand, daß die El-Tor-Stämme Hämotoxine und akut wirkende Toxine

1) Conseil san. marit. et quarant. d'Egypte: Campement de Tor. Retour du Pélerinage. 1905. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. LIII. Heft 2.)

2) Klin. Jahrb. Bd. XV. Heft 1—3.

3) Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XLI. Heft 1—4.

produzieren, was nach der Ansicht der Mehrzahl der Autoren bei Cholera-vibrionen nicht der Fall ist.

Die Hämotoxine der El-Tor-Stämme sollen nach Kraus identisch sein mit jenen, welche die Nasik-, Metschnikoff-, Danubicus-, Finkler-Prior- und Massauah-Vibrionen produzieren; mit den Toxinen gelingt es, Antitoxine zu erzeugen, welche, wie die Toxine, untereinander identisch sein sollen, da mit dem Antitoxin eines Stammes das Toxin eines anderen neutralisiert werden kann.

Meine Untersuchungen der El-Tor-Vibrionen haben vorerst die Angabe Gotschlichs, betreffend die Morphologie und kulturellen Eigenschaften derselben, bestätigt. Was die Agglutinierbarkeit der El-Tor-Stämme mit Choleraimmunserum anbelangt, treten aber zwischen einzelnen Stämmen nicht unbedeutende Unterschiede zu Tage.

Agglutinationsversuch mit Choleraimmunserum von Kaninchen¹⁾.

Kulturstamm	Serumverdünnung		
	1:100	1:500	1:1000
Cholera Alexandrien I	++	++	++
Cholera Alexandrien II	++	++	++
V. Calcutta	—	—	—
El-Tor I	++	—	—
El-Tor II	++	+	—
El-Tor III	++	++	+
El-Tor IV	++	++	+
El-Tor V	++	+	—
El-Tor VI.	++	+	—
V. Finkler	—	—	—
V. Metschnikoff	—	—	—
V. Danubicus	—	—	—
V. Massauah	—	—	—

Während nämlich in Verdünnung 1:100 alle El-Tor-Stämme prompt und gleichmäßig wie echte Cholera agglutiniert wurden, trat schon in Verdünnung 1:500 bei Stamm I keine und bei den Stämmen II, V und VI schwache Agglutination ein. In Verdünnung 1:1000 wurden echte Cholera-Stämme prompt, die El-Tor-Stämme III und IV schwach, die übrigen gar nicht agglutiniert.

Unterschiede in der Agglutinierbarkeit der einzelnen El-Tor-Stämme mit Choleraserum sind auch den Gotschlich'schen Protokollen zu entnehmen und wurden von Kraus besonders hervorgehoben, ohne daß jedoch diese Autoren diesem Umstande einen besonderen Wert beigelegt hätten.

Wenn schon die Agglutinationsunterschiede der El-Tor-Stämme bezüglich ihrer Identität mit Cholera Zweifel aufkommen ließen, hat die nähere Untersuchung des Rezeptorenapparates dieser Vibrionen ihre Verschiedenheit mit Sicherheit ergeben.

Bekanntlich wird bei Zusammentreffen des Antikörpers mit seinem Antigen das Komplement des frischen Normalserums gebunden. Man kann also nach der zuerst von Bordet und Gengou geübten Methode durch die Bindung oder Ablenkung des Komplements in einem Gemische der Bakterien mit dem homologen Immunserum auf die Anwesenheit des Antikörpers schließen. Die Ablenkung des Komplements wird durch Zusatz von Blut und inaktiviertem hämolytischen Serum festgestellt:

1) Das Ergebnis wurde nach 2 Stunden (Bruttemperatur) notiert. ++ bedeutet starke, + schwache, — keine Agglutination.

Das Ausbleiben der Hämolyse bedeutet die Ablenkung, i. e. die Anwesenheit des Antikörpers.

Zur Durchführung dieser Versuche wurden Kaninchen mit den El-Tor-Vibrionen intensiv immunisiert, indem ihnen alle 14 Tage eine jedesmal um 0,5—1 ccm steigende Menge lebender Bouillonkultur intraperitoneal injiziert wurde. Nach der 10. Injektion, nachdem die Tiere 5 Monate in Behandlung standen und die Immunisierung, abgesehen von großen, resorbierbaren Hautinfiltraten, gut vertrugen, wurden Aderlässe gemacht.

Die gewonnenen, durch $\frac{1}{2}$ -ständiges Erhitzen auf 55° C inaktivierten Sera dienten zum Nachweise der Antikörper der verschiedenen Stämme. Als Komplement wurde frisches Meerschweinchenserum und als Indikator der Komplementablenkung Hammelblut verwendet, welches mit inaktiviertem Serum von mit Hammelblut behandelten Kaninchen versetzt worden war. Der Titer des hämolytischen Serums war 0,01 ccm für 5 ccm einer 5-proz. Hammelblutaufschwemmung mit 0,1 ccm frischen Meerschweinchensersums, die fast komplett lösende Menge. Zu den Versuchen wurde aber die doppelt lösende Menge hämolytischen Serums verwendet.

Die Anordnung des Versuches war die folgende: Zu je 1 ccm Kochsalzlösung (9-prom.) wurden fallende Mengen (0,5, 0,3, 0,2, 0,1 ccm) Vibrionenaufschwemmung (20-stündige Agarkulturen in 0,9-proz. Kochsalzlösung) und je 0,1 ccm des zu untersuchenden Immunserums und die gleiche Menge frischen Meerschweinchensersums zugesetzt. Die Röhrchen blieben 1 Stunde bei Bruttemperatur stehen, worauf jedes Röhrchen mit je 4 ccm sensibilisierten Hammelblutes versetzt wurde. Nach 2-stündigem Verweilen im Brutschrank kamen die Röhrchen über Nacht in den Eiskasten. Das Ergebnis des Versuches wurde am Morgen des nächsten Tages notiert (s. Tabelle).

Komplementablenkungsversuch.

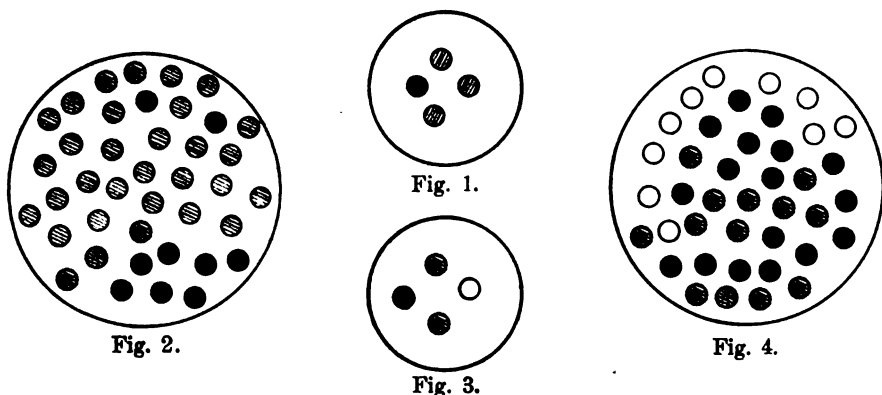
Kulturstamm	Immunserum El-Tor II	Immunserum El-Tor III	Immunserum El-Tor IV	Immunserum El-Tor V	Immunserum El-Tor VI	Immunserum Cholera Alexandrien
El-Tor I	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	} Auflösung
El-Tor II	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	
El-Tor III	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	
El-Tor IV	⊖	minimale Auflösung	⊖	⊖	⊖	
El-Tor V	partielle Auflösung	partielle Auflösung	⊖	⊖	⊖	
El-Tor VI	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	} ⊖
Cholera Alexandrien	⊖	⊖	⊖	⊖	minimale Auflösung	
V. Calcutta	partielle Auflösung	Auflösung	minimale Auflösung	Auflösung	Auflösung	} Auflösung
V. Finkler-Prior	Auflösung	totale	⊖	totale	totale	
V. Metschnikoff	partielle Auflösung	Auflösung	⊖	Auflösung	minimale Auflösung	
V. Danubicus	Auflösung	Auflösung	⊖	Auflösung	Auflösung	
V. Massauah	Auflösung	totale Auflösung	minimale Auflösung	totale Auflösung	Auflösung	partielle Auflösung

Der vorstehenden Tabelle ist zuerst die wichtige Tatsache zu entnehmen, daß in sämtlichen Röhrchen, welche die El-Tor-Vibrionen und das Choleraimmunserum enthielten, Hämolyse prompt eingetreten war. Aus dieser Erscheinung muß man schließen, daß keiner von den El-Tor-

Stämmen im Choleraimmunserum Antikörper vorfindet, und daß daher der Rezeptorenapparat der El-Tor-Vibrionen von jenem des Cholera vibrio verschieden sein muß. Nach dem heutigen Stande der Immunitätslehre können aber Bakterien, welche ganz verschiedene Rezeptoren besitzen, nicht als identisch angesehen werden.

Ferner sieht man, daß in den Gemischen von Cholera vibrien mit den Immunsera der El-Tor-Stämme II, IV und VI nur partielle bzw. keine Hämolyse eintrat, woraus man schließen muß, daß in diesen Seren, wenn auch in geringer Menge, Antikörper vorhanden sind, welche zu den Rezeptoren der Cholera vibrien passen. Aus dieser Tatsache ist wohl erklärlich, daß es Kraus gelungen ist, mit El-Tor-Immunserum Meerschweinchen gegen Cholera zu schützen.

Der Nachweis von Choleraantikörpern im El-Tor-Immunserum dürfte auf den ersten Blick mit dem früher erhobenen Befunde, daß es nicht gelungen ist, im Choleraimmunserum Antikörper der El-Tor-Stämme nachzuweisen, im Widerspruch stehen. Das ist aber nicht der Fall.



Denken wir uns ein Molekül des El-Tor-Stammes IV. Dieses Molekül enthält verschiedene Rezeptoren, darunter auch einige wenige, welche dem Cholera vibrio gemeinsam sind (Fig. 1, dunkler Kreis). Das Molekül des Immunserums von diesem Stamme ist größer und enthält ein Vielfaches der zu den Rezeptoren passenden Antikörper (Fig. 2). Ähnlich verhält sich das in dem Molekül des Cholera vibrio (Fig. 3) und des Choleraimmunserums (Fig. 4).

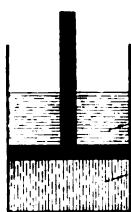
Nun ist auf den ersten Blick klar, daß ein El-Tor-Molekül (Fig. 1) mit Choleraserummolekül (Fig. 4) kaum eine wahrnehmbare Reaktion auslösen kann, während dies bei Zusammentreffen des Cholera vibrienmoleküls (Fig. 3) und des El-Tor-Immunserums (Fig. 2), in welchem eine Anreicherung der zu Cholera Rezeptoren passenden Antikörper stattgefunden hat, schon möglich ist.

Bei weiterer Beobachtung der Ergebnisse des Komplementablenkungsversuches sieht man, daß sämtliche El-Tor-Immunsera Antikörper der einzelnen El-Tor-Stämme enthalten. Dieser Umstand spricht für die nahe Verwandtschaft sämtlicher El-Tor-Stämme untereinander und erklärt die von Kraus erhobene Tatsache, daß die von diesen Stämmen erzeugten Toxine sowie die mit denselben gewonnenen Antitoxine biologisch untereinander identisch erscheinen.

Aber bei quantitativer Untersuchung der einzelnen El-Tor-Immunsera auf Antikörper der einzelnen El-Tor-Stämme bzw. anderer Vibrionen kommen doch Differenzen zu Tage, welche dafür sprechen, daß auch die

El-Tor-Stämme, obwohl untereinander sehr verwandt, doch verschiedene Species darstellen. Unter dieser Voraussetzung neige ich zu der Ansicht, daß auch die Krausschen Vibrionentoxine bezw. deren Antitoxine nicht identische Körper sind, sondern als solche durch den biologischen Versuch nur vorgetäuscht werden. Wenn dieser durch exaktere toxikologische bezw. biochemische Reaktionen ersetzt werden wird, dürften auch die feineren Differenzen zu Tage treten. Analogieen kennen wir bereits in der Toxinlehre. Ich erinnere nur an das Schlangengift und dessen Antitoxin, welches früher auch für einheitlich gehalten wurde. Neuere Untersuchungen ergaben jedoch, daß Schlangengift aus mehreren Komponenten besteht, welche in Giften verschiedener Provenienz nicht identisch sind.

Richtigstellung.



In meiner Arbeit: Studien über die Morphologie des *Vibrio cholerae asiaticae* hat sich in der letzten Fortsetzung im Heft 1. Bd. XLII. 1906 bei der Wiedergabe der dem Lehrbuche von Hamburger entlehnten Figur, die Osmose betreffend, ein sehr sinnstörender Druckfehler eingeschlichen. Die untere Flüssigkeitsschicht, welche von der oberen durch den Stempel getrennt wird, ist 1% Rohrzuckerlösung, die obere Wasser. Bei der Drucklegung sind die Bezeichnungen vertauscht worden, und obwohl aus dem Text zweifellos hervorgeht, welche Schicht die Zuckerlösung und welche Wasser ist, erscheint mir diese

Richtigstellung zur Behebung jeglichen Irrtums doch notwendig. — Auf p. 615 des Bd. XLI muß es ferner 7,5 g Agar in 100 ccm Wasser anstatt 75 g Agar heißen.

Graz, am 24. August 1906.

Dr. Hammerl.

Inhalt.

- Aramit, Oskar**, Bakterienextrakt und Komplementablenkung, p. 349.
- Bail, Oskar und Weil, Edmund**, Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte. (Forts.), p. 335.
- Ballner, Franz**, Untersuchungen über die Aggressivwirkung des *Bacillus pneumoniae* Friedländer. (Forts.), p. 341.
- Bosc, F. J.**, Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires). IV. La Syphilis. (Forts.), p. 314.
- ✓ **Carini, A.**, Beitrag zur Kenntnis der Filtrierbarkeit des Vaccinivirus, p. 325.
- Galli-Valerio, Bruno**, Recherches expérimentales sur la rage des rats avec observations sur la rage du surmulot et du campagnol. (Schluß), p. 297.
- Karwacki, Leon und Benni, Witold**, Ueber die quantitativen Verhältnisse bei der Agglutination der Tuberkelbacillen. (Schluß), p. 345.
- Királyi, Géza**, Ueber den Wert der Malachitgrün-Nährböden zur Differenzierung der Typhus- und Colibacillen. (Schluß), p. 371.
- Landsteiner, Karl und Stanković, Eadlenko**, Ueber die Bindung von Komplement durch suspendierte und kolloid gelöste Substanzen, p. 353.
- Langowoy, M.**, Beobachtungen über die Wirkung der Scharlach-Streptokokken-vaccine, p. 362.
- Macfadyen, Allan**, Ueber ein Anticholeraserum, p. 365.
- Marhl**, Beitrag zur Kenntnis und Differenzierung choleraähnlicher Vibrationen, p. 380.
- Redet, A. et Lagriffoul**, Infection typhique expérimentale et sérum typhique. Sérum anti-infectieux et sérum antitoxique, p. 366.
- Siegel, J.**, Zur Kritik der bisherigen Cytorrhysesarbeiten. (Schluß), p. 321.
- Stanniale, Rodolfo**, Die Bakterien der Harnröhre unter normalen Verhältnissen und bei Gonorrhöe. (Schluß), p. 309.
- Stäpfe, Karl**, Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung, p. 304.
- Tanaka, Katsuka**, Ueber meine japanische Kedani-Krankheit. (Schluß), p. 329.
- Weleminsky, F.**, Ueber Züchtung von Mikroorganismen in strömenden Nährböden. (Schluß), p. 376.
- Wund, Martin**, Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsengang durchführender, sporenbildender Bakterien-species. (Forts.), p. 290.

Richtigstellung, p. 384.

Nachdruck verboten.

Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterienspecies.

[Aus dem Botanischen Institute der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Arthur Meyer.]

Von **Martin Wund.**

Mit 4 Figuren.

(Fortsetzung.)

Tabelle A über die Beobachtungen (begonnen am 28. November 1904).

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus alvei</i>	3. XII.	12	5	14	6	0	8	0
„ <i>mycoides</i>	3	17	5	19	8	0	10	0
„ <i>sphaericus</i>	3	6	5	9	6	19	17	21
„ <i>subtilis</i>	30. XI.	6. XII.	1. XII.	9	6	14	8	19
„ <i>robur</i>	30. XI.	6. XII.	1. XII.	9	6	0	10	0
„ <i>megatherium</i>	30. XI.	17. XII.	1. XII.	19	5	0	8	0
„ <i>cohaereus</i>	30. XI.	17. XII.	1. XII.	19	7	0	10	0
„ <i>asterosporus</i>	3. XII.	5	5	6	7	9	8	14
„ <i>lactis</i>	3	0	5	0	8	0	12	12
„ <i>lacticola</i>	3	6	5	9	7	0	12	0
„ <i>Ellenbachensis</i>	30. XI.	0	1. XII.	0	7	0	10	0
„ <i>silvaticus</i>	29. XI.	0	30	0	5	0	7	0
„ <i>parvus</i>	3. XII.	10	5	21	6	0	8	0
„ <i>teres</i>	29. XI.	6. XII.	30	9	5	0	8	0

Tabelle B über die Beobachtungen (begonnen am 3. Dezember 1904).

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus tumescens</i>	5. XII.	0	6	0	8	0	10	0
„ <i>ruminatus</i>	5. XII.	0	6	0	9	0	12	0
„ <i>Petasites</i>	6. XII.	0	7	0	9	0	12	0
„ <i>carotarum</i>	5. XII.	0	6	0	12	0	16	0
„ <i>fusiiformis</i>	12. XII.	0	14	0	16	0	19	0
„ <i>simplex</i>	5. XII.	0	6	0	8	0	10	0
„ <i>graveolens</i>	8	0	9	0	12	0	14	0
„ <i>pumilus</i>	10	0	12	0	16	0	19	0

Bis zum 21. Dezember, dem Beginn der Ferien, wurden die Temperaturen, bei welchen die Kulturen wuchsen, und die Tage, an welchen sie zur Untersuchung herausgenommen wurden, notiert; vom 21. Dezember bis 6. Januar war keine Veränderung eingetreten, so daß der Versuch abgebrochen wurde. Die Species, welche im Kulturvakuum eine makroskopisch sichtbare Kolonie gebildet hatten, zeigten fast durch-

weg lebhaft schwärmende Oidien. Alle Kulturen erholten sich bei Zimmertemperatur und machten ihre ganze Entwicklung durch.

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1		2		3		4		5
	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore		V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
<i>Bacillus alvei</i>	5	14	7	16	8	0	10	0	2,8
„ <i>mycoides</i>	5	19	7	21	10	0	12	0	3,8
„ <i>sphaericus</i>	5	8	7	11	8	21	9	23	1,6
„ <i>robur</i>	2	8	3	11	8	0	12	0	4,0
„ <i>subtilis</i>	2	8	3	11	8	16	10	21	4,0
„ <i>megatherium</i>	2	19	3	21	7	0	10	0	9,5
„ <i>cohaerens</i>	2	19	3	21	9	0	12	0	9,5
„ <i>asterosporus</i>	5	7	7	8	9	11	10	16	1,4
„ <i>lactis</i>	5	0	7	0	10	0	14	0	—
„ <i>lacticola</i>	5	8	7	11	9	0	14	0	1,6
„ <i>parvus</i>	5	21	7	23	8	0	10	0	4,2
„ <i>teres</i>	1	8	2	11	7	0	10	0	8,0

Versuch IV.

6,86 mg Sauerstoff im Liter.

Druck im Kulturvakuum bei 17° = 33 mm.

Kulturtemperatur: 11–22°.

Dauer des Versuches A vom 5. Oktober bis 1. November 1904.

„ „ „ B „ 13. „ „ 15. „ 1904.

Tage, an denen die Kulturen des Kulturvakuum untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Nacht-		Tages-		Datum	Nacht-		Tages-	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
5. Okt.			14	16	26. Okt.	16	19	18	21
6. „	14	14	14	16	27. „	17	20	19	21
7. „	14	14	14	16	*28. „	19	24	18	22
8. „	13	14	14	16	29. „	16	19	17	20
9. „	11	15	13	13	30. „	16	18	18	20
10. „	11	13	12	16	31. „	16	20	17	20
11. „	11	14	14	18	*1. Nov.	15	21	17	20
12. „	13	15	16	18	2. „	14	19	18	20
*13. „	16	18	18	19	3. „	14	19	17	20
14. „	12	19	14	19	*4. „	16	20	17	20
15. „	12	19	14	19	5. „	14	16	17	20
16. „	11	16	11	14	6. „	14	16	17	20
*17. „	12	14	15	18	*7. „	15	16	17	19
*18. „	16	17	16	18	8. „	16	19	17	19
19. „	17	21	18	19	9. „	18	19	18	19
*20. „	16	20	18	19	*10. „	17	19	18	19
21. „	17	19	18	22	11. „	15	19	17	19
*22. „	19	22	19	22	*12. „	17	20	17	19
*23. „	18	20	19	20	*13. „	14	21	16	19
24. „	20	22	20	22	14. „	15	18	17	19
*25. „	18	21	19	20	15. „	14	18	17	19

Die fett gedruckten Zahlen bezeichnen die Tage, an welchen die Kulturen des Versuches A untersucht wurden.

* Tage, an welchen die Kulturen des Versuches B untersucht wurden.

Tabelle A über die Beobachtungen (begonnen am 5. Oktober 1904).

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus alvei</i>	12. X.	17	15	19	19	22	23	27
„ <i>subtilis</i>	7	13	8	14	14	18	18	26
„ <i>sphaericus</i>	13	12	14	16	17	22	26	27
„ <i>robur</i>	10	12	11	14	15	0	19	0
„ <i>teres</i>	7	12	8	14	10	0	11	0
„ <i>cohaerens</i>	8	11	9	12	12	14	14	20
„ <i>Ellenbachensis</i>	6	0	7	0	13	0	15	0
„ <i>silvatus</i>	11	0	12	0	13	0	17	0
„ <i>asterosporus</i>	8	11	9	12	12	18	15	22
„ <i>lactis</i>	13	0	14	0	20	0	24	0
„ <i>lacticola</i>	12	0	13	0	17	0	24	0
„ <i>parvus</i>	13	0	14	0	20	0	25	0
„ <i>megatherium</i>	8	11	9	12	16	0	24	0

Tabelle B über die Beobachtungen (begonnen am 13. Oktober 1904).

<i>Bacillus tumescens</i>	14. X.	0	15	0	19	0	23	0
„ <i>ruminatus</i>	14	17	14	18	19	0	23	0
„ <i>Petasites</i>	14	17	15	18	23	0	27	0
„ <i>carotarum</i>	14	17	15	18	20	0	26	0
„ <i>fusiformis</i>	14	17	15	18	20	22	22	25
„ <i>simplex</i>	14	20	15	22	20	0	24	0
„ <i>graveolens</i>	14	18	15	22	19	0	23	0
„ <i>mycoides</i>	20	4. XI.	21	7. XI.	25	12. XI.	2. XI.	13. XI.
„ <i>pumilus</i>	14	22	15	23	10	0	23	9

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1 Sporen- keimung		2 Erste sicht- bare Kolonie		3 Erste fertige Spore im Sporangium		4 Erste fertige Spore		5 V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
<i>Bacillus subtilis</i>	2	8	3	9	9	13	13	21	4
„ <i>alvei</i>	7	12	10	14	14	17	18	22	1,7
„ <i>sphaericus</i>	8	7	9	9	13	18	21	22	0,8
„ <i>robur</i>	5	7	6	9	10	0	14	0	1,4
„ <i>teres</i>	2	7	3	9	5	0	10	0	4
„ <i>cohaerens</i>	3	6	4	7	7	9	9	15	2
„ <i>asterosporus</i>	3	6	4	7	7	13	10	17	2
„ <i>lacticola</i>	7	21	8	24	12	29	19	32	3
„ <i>parvus</i>	8	12	9	14	15	0	20	0	1,5
„ <i>megatherium</i>	3	6	4	7	11	0	19	0	2
„ <i>ruminatus</i>	1	4	2	5	6	0	10	0	4
„ <i>mycoides</i>	7	21	8	24	12	29	19	30	3
„ <i>Petasites</i>	1	4	2	5	10	0	14	0	4
„ <i>carotarum</i>	1	4	2	5	7	0	13	0	4
„ <i>fusiformis</i>	1	4	2	6	7	9	9	12	4
„ <i>simplex</i>	1	7	2	9	7	0	11	0	7
„ <i>graveolens</i>	1	5	2	9	8	0	10	0	5
„ <i>pumilus</i>	1	9	2	10	6	0	10	0	9

Versuch V.

9,44 mg Sauerstoff im Liter.

Druck im Kulturvakuum bei 17° = 40 mm.

Kulturtemperatur 14–21° C.

Dauer des Versuches A vom 5. November bis 1. Dezember 1904.

„ „ „ B „ 3. Dezember 1904 bis 6. Januar 1905.

Tage, an denen die Kulturen des Kulturvakuumms untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Nacht-		Tages-		Datum	Nacht-		Tages-	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
5. Nov.	14	16	17	20	28. Nov.	15	19	17	20
6. "	14	16	16	17	29. "	14	16	18	20
7. "	15	16	17	19	30. "	15	17	18	20
8. "	16	19	17	19	1. Dez.	15	18	18	20
9. "	18	19	18	19	2. "	15	19	18	20
10. "	17	19	18	19	3. "	15	20	18	20
11. "	15	19	17	19	5. "	15	20	18	20
12. "	17	20	17	19	6. "	16	20	18	20
13. "	14	21	16	19	7. "	15	19	18	21
14. "	15	18	16	19	8. "	16	20	18	20
15. "	14	18	17	19	9. "	15	19	18	21
16. "	14	18	15	18	10. "	16	20	17	20
17. "	14	18	16	19	12. "	15	19	18	21
18. "	14	19	17	19	13. "	16	19	17	20
19. "	16	19	17	19	14. "	15	19	18	21
20. "	16	19	18	20	15. "	16	19	17	20
21. "	16	18	17	20	16. "	16	20	18	20
22. "	16	19	17	20	17. "	15	19	18	21
23. "	16	20	17	20	19. "	16	19	17	21
24. "	16	19	17	20	20. "	16	19	18	21
25. "	16	19	18	20	21. "	17	19	17	21
26. "	16	19	17	20					

Die kursiv gedruckten Zahlen bedeuten die Tage, an welchen die Kulturen des Versuches A untersucht wurden.

Die fett gedruckten Zahlen bedeuten die Tage, an welchen die Kulturen des Versuches B untersucht wurden.

Tabelle A über die Beobachtungen (begonnen am 5. November 1904).

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus alvei</i>	15	17	17	18	21	0	26	0
" <i>mycoides</i>	10	17	11	20	14	0	26	0
" <i>sphaericus</i>	8	10	9	11	18	21	22	28
" <i>subtilis</i>	9	10	10	11	16	18	18	21
" <i>robur</i>	8	10	9	11	14	21	17	25
" <i>megatherium</i>	8	10	9	11	15	0	18	0
" <i>cohaerens</i>	7	10	8	11	15	0	18	0
" <i>asterosporus</i>	8	10	9	11	14	17	20	28
" <i>lactis</i>	8	10	9	11	15	21	19	28
" <i>lacticola</i>	8	10	9	11	13	0	16	0
" <i>Ellenbachensis</i>	9	10	10	11	17	0	22	0
" <i>silvaticus</i>	8	10	9	11	13	0	15	0
" <i>parvus</i>	8	10	9	11	13	0	16	0
" <i>teres</i>	8	10	9	11	17	21	22	28

Tabelle B über die Beobachtungen (begonnen am 3. Dezember 1904).

<i>Bacillus tumescens</i>	5	13	6	15	8	0	10	0
" <i>ruminatus</i>	5	13	6	15	9	0	12	0
" <i>Petasites</i>	6	13	7	15	9	0	12	0
" <i>carotarum</i>	5	0	6	0	8	0	10	0
" <i>fusiformis</i>	6	8	7	10	12	0	15	0
" <i>simplex</i>	5	17	6	20	8	0	10	0
" <i>graveolens</i>	8	15	9	18	12	0	14	0
" <i>pumilus</i>	10	0	12	0	13	0	14	0

Die Kulturen der Tabelle B standen vom 21. Dezember 1904, dem Beginn der Ferien, bis 6. Januar 1905, ohne daß ihre Entwicklung einen Fortschritt zeigte, worauf der Versuch abgebrochen wurde.

Auffallend ist das relativ lange dauernde lebhaftes Schwärmstadium bei einigen Species; bei *Bacillus robur*, *lactis* und *teres* wurde der Eintritt des Stadiums der Sporangiumbildung stark verzögert; da wo Sporenbildung ausblieb, wurden Reservestoffe stark gebildet, so bei *Bacillus Ellenbachensis* starke Fett-, bei *Bacillus cohaerens* starke Glykogen-Speicherung.

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1		2		3		4		5
	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore		V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
Bacillus alvei	10	12	12	13	16	0	21	0	1,2
„ sphaericus	3	5	4	6	13	16	17	23	1,6
„ subtilis	4	5	5	6	11	12	13	16	1,2
„ robur	3	5	4	6	9	16	12	20	1,6
„ megatherium	3	5	4	6	10	0	13	0	1,6
„ cohaerens	2	5	3	6	10	0	13	0	2,5
„ asterosporus	3	5	4	6	11	12	15	23	1,6
„ Ellenbachensis	4	5	5	6	12	0	17	0	1,2
„ fusiformis	3	5	4	6	9	0	15	0	1,6
„ silvaticus	3	5	4	6	8	0	10	0	1,6
„ parvus	3	5	4	6	8	0	11	0	1,6
„ lacticola	3	5	4	6	8	0	11	0	1,6
„ teres	3	5	4	6	12	16	17	23	1,6
„ tumescens	2	10	3	12	5	0	7	0	5
„ ruminatus	2	10	3	12	6	0	9	0	5
„ Petasites	3	10	4	12	6	0	9	0	3,3
„ mycoides	5	12	6	15	9	0	11	0	2,4
„ simplex	2	15	3	17	5	0	7	0	7,5
„ graveolens	5	12	6	15	9	0	11	0	2,4

Versuch VI.

11,3 mg Sauerstoff im Liter.

Druck im Kulturvakuum bei $17^{\circ} = 45$ mm.

Kulturtemperatur $14-21^{\circ}$ C.

Dauer des Versuches: 29. März bis 19. April 1905.

Tage, an denen die Kulturen des Kulturvakuum untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Nacht-		Tages-		Datum	Nacht-		Tages-	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
29. März	15	17	18	21	8. April	14	16	18	21
30. „	15	17	18	21	10. „	14	16	17	20
31. „	15	17	17	20	11. „	15	17	17	20
1. April	16	17	18	21	12. „	16	17	17	21
2. „	15	17	17	20	13. „	15	17	17	20
3. „	14	16	17	20	14. „	16	18	17	21
4. „	15	17	17	21	15. „	15	17	17	21
5. „	14	16	18	21	17. „	16	18	16	18
6. „	16	17	17	20	19. „	15	19	18	20

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus megatherium</i>	3. IV.	7	5	8	10	12	17	18
„ <i>silvaticus</i>	3. „	8	5	10	7	0	10	0
„ <i>parvus</i>	3. „	10	5	12	7	14	10	18
„ <i>tumescens</i>	3	7	5	8	7	0	10	0
„ <i>ruminatus</i>	3	7	5	8	7	0	10	0
„ <i>petasites</i>	4	8	6	10	10	0	17	0
„ <i>carotarium</i>	4	8	7	10	12	14	15	18
„ <i>simplex</i>	3	7	5	10	10	0	17	0
„ <i>graveolens</i>	3	8	5	10	10	0	17	0
„ <i>pumilus</i>	3	8	5	10	8	0	13	0

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1		2		3		4		5
	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore		V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
<i>Bacillus parvus</i>	6	13	8	15	10	17	13	21	2,2
„ <i>megatherium</i>	6	10	8	11	13	15	20	21	1,7
„ <i>tumescens</i>	6	10	8	11	10	0	13	0	1,9
„ <i>silvaticus</i>	6	11	8	13	10	0	13	0	1,9
„ <i>ruminatus</i>	6	10	8	11	10	0	13	0	1,7
„ <i>petasites</i>	7	11	9	13	13	0	20	0	1,6
„ <i>carotarium</i>	7	11	10	13	15	17	18	21	1,5
„ <i>simplex</i>	6	10	8	13	10	17	13	20	1,7
„ <i>graveolens</i>	6	11	8	13	13	0	20	0	1,9
„ <i>pumilus</i>	6	11	8	13	11	0	16	0	1,9

B. Versuche in durch die Luftpumpe verdünnter Luft von 20 mg bis 200 mg Sauerstoffkonzentration.

Da die zu den vorhergehenden Versuchen benutzten Vakuummeter zum Messen höherer Konzentrationen als 12 mg nicht ausreichten, benutzte ich zu diesem Zwecke den von Wieler angewandten Apparat in etwas abgeänderter Form. Derselbe bestand zuerst aus einem Manometer (Fig. 4), einer in eine quecksilbergefüllte Schale tauchenden, oben und unten offenen Röhre, welche einer Metallskala anliegt, die in Millimeter geteilt ist. Das Ganze ist auf einem eisernen Stativ durch bewegliche Scharniere solid montiert; durch ein an der Skala rückseitig angebrachtes Senklot kann das Manometer zur genauen Ablesung jederzeit senkrecht eingestellt werden; an dem Stativ ist schließlich noch ein gutes Thermometer aufgehängt. Als Kulturraum benutzte ich, ähnlich wie Wieler, einen Apparat (Fig. 3), welcher aus einer oben mit einem Tubus versehenen Glasglocke, deren unterer Rand plan geschliffen und mittels wasserfreiem Wollfett gasdicht auf einer ebenso abgeschliffenen Glasplatte festsaß, bestand. Die obere Oeffnung der Glasglocke war durch einen gutschließenden einmal durchbohrten Kautschukstopfen verschlossen, der nochmals durch Aufgießen von Paraffin gedichtet wurde. Durch die Durchbohrung des Stopfens ragte ein T-Rohr, dessen beide Schenkel mit je einem gut geschliffenen, schräg durchbohrten Glashahn

versehen waren. Der eine Hahn wurde mit der Geryk-Luftpumpe oder Wasserstrahlpumpe, der andere mit dem Manometer verbunden. Als Verbindungsstücke wurde dickwandiger Gummischlauch verwandt. Schließlich war noch zwischen Manometer und Kulturraum eine Kugelglasröhre, welche zwischen zwei Wattelagern etwas Schwefelpulver zur Absorption von Quecksilber enthielt, eingeschaltet. In der Glasglocke befand sich noch ein Einsatzgefäß zur Aufnahme der Kulturen, welche ebenfalls in kleinen ca. 11 cm langen Reagenzgläsern sich befanden, ferner ein

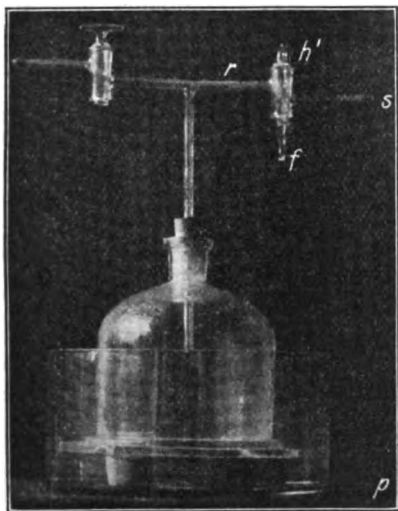


Fig. 3.

Fig. 3. Glasglocke zu den Versuchen B.

Fig. 4. Manometer zu den Versuchen B.

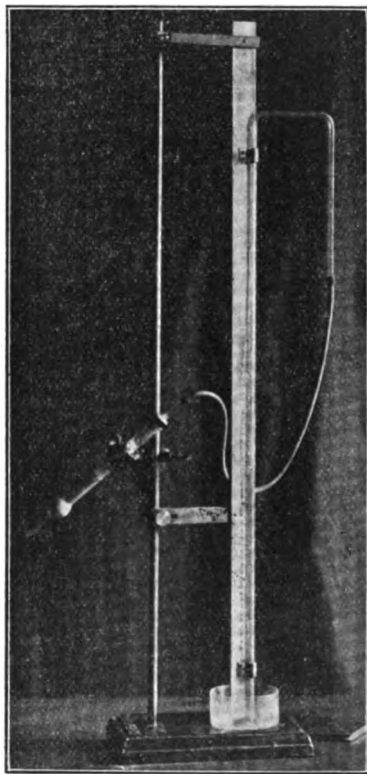


Fig. 4.

Thermometer, sowie etwas, durch längeres Kochen luftfrei gewordenenes Wasser, damit genügend Feuchtigkeit vorhanden war. Die Glocke und die Glasplatte standen in einer mit Wasser gefüllten Glasschale.

Für diese Versuche wurden Konzentrationen von 20, 50, 70, 130 und 200 mg Sauerstoff im Liter angewandt. Zuerst wurden deshalb nach der früher gegebenen Formel die Quecksilberdrucke berechnet, welche dieser Konzentration bei 17—21° C entsprachen.

Es sind dies folgende:

Gehalt eines Liters mit Wasserdampf gesättigter verdünnter Luft an Sauerstoff in Milligrammen	Temperatur				
	17°	18°	19°	20°	21°
20	68,45	69,57	70,74	72,08	73,31
50	149,52	150,9	152,3	153,9	155,5
70	203,5	205,1	206,8	208,4	210,2
130	365,6	367,9	370,18	372,3	374,6
200	555,1	557,1	561,7	563,6	566,6

Es wurde für die Einstellung dieser Drucke am Manometer zuerst der Barometerstand b^0 genau festgestellt, Kapillardepression, Temperatur und Höhendifferenz zwischen der Aufhängung des Barometers und dem Orte des Versuches wurden berücksichtigt. Das Barometer hing 3 m höher als der Ort des Versuches.

Die Reduktion des Barometerstandes:

$b = (b^0 + c - h - t)$, wobei also der Höhenunterschied $h = 0,33$ mm, b^0 der abgelesene Stand des Barometers, c die Kapillardepression der Barometerröhre, welche 0,3 mm betrug, t die für die beobachtete Quecksilbertemperatur des Barometers zur Reduktion auf 0° einzusetzende Korrekturgröße in Millimetern.

Von diesem korrigierten Barometerstand b wurde die Quecksilberhöhe in Millimetern (v_0) abgezogen, welche der gewünschten Sauerstoffkonzentration bei der Versuchstemperatur t_v entsprach (z. B. für 200 mg bei 18° C in dem Kulturraume 542,4 mm), ferner die Depression (d) des Quecksilbers in der Glasröhre des Manometers, welche 0,41 mm betrug, und so die Höhe der Quecksilbersäule (v) festgestellt, welche der gewünschten Sauerstoffkonzentration entsprach:

$$v = (b - v^0 - d)$$

Auf die so berechnete Quecksilberhöhe wurde also allemal das Manometer nach Einbringung der Kulturen eingestellt, indem mit der Wasserstrahl- oder Geryk-Pumpe die Glasglocke bis zum gewünschten Quecksilberdruck ausgepumpt wurde.

Versuch VII.

20 mg Sauerstoff im Liter.

Druck in der Glasglocke bei 17° = 68,45 mm.

Kulturtemperatur: 15–19° C.

Versuchsdauer 10.–29. Mai 1905.

Tage, an denen die Kulturen in der Glasglocke untersucht wurden und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Minimum ¹⁾	Maximum ²⁾	Datum	Minimum ¹⁾	Maximum ²⁾
10. Mai	15	17	20. Mai	16	18
11. "	16	19	22. "	15	17
12. "	16	18	23. "	16	19
13. "	17	20	24. "	17	19
15. "	18	19	25. "	15	18
16. "	15	18	26. "	18	19
17. "	16	19	27. "	17	19
18. "	15	18	29. "	17	19
19. "	17	19			

Die fett gedruckten Zahlen bedeuten hier und in den folgenden Versuchen die Tage, an welchen die Kulturen aus der Glasglocke zur Untersuchung herausgenommen wurden.

1) Abgelesen morgens 9 Uhr.

2) Abgelesen abends 6 Uhr.

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus teres</i>	13	13	15	15	17	17	23	25
„ <i>lacticola</i>	13	15	15	17	13	22	20	24
„ <i>alvei</i>	17	19	19	20	22	0	25	0
„ <i>silvaticus</i>	13	15	15	17	18	20	20	22
„ <i>robur</i>	13	13	15	15	17	19	20	22
„ <i>megatherium</i>	13	13	15	15	17	19	20	22
„ <i>sphaericus</i>	15	15	17	17	19	22	22	25
„ <i>parvus</i>	15	13	17	15	20	22	22	24
„ <i>lactis</i>	13	13	15	15	17	19	20	22
„ <i>Ellenbachensis</i>	13	13	15	15	17	19	20	22
„ <i>asterosporus</i>	15	17	17	19	20	22	22	24
„ <i>pumilus</i>	13	17	15	19	20	0	23	0
„ <i>ruminatus</i>	13	13	15	15	19	0	22	0
„ <i>simplex</i>	13	13	15	15	17	22	20	24
„ <i>mycoides</i>	13	13	15	15	18	19	20	22
„ <i>tumescens</i>	13	17	15	19	17	0	20	0
„ <i>subtilis</i>	17	20	19	22	22	24	24	26
„ <i>petasites</i>	13	13	15	15	17	19	20	22
„ <i>cohaerens</i>	13	13	15	15	17	17	19	22
„ <i>carotarum</i>	13	15	15	17	17	22	20	24
„ <i>graveolens</i>	13	15	15	17	18	22	20	24
„ <i>fusiformis</i>	15	13	17	15	20	22	23	24

Umgerechnete Tabella.

Bakterienart	1 Sporen- keimung		2 Erste sicht- bare Kolonie		3 Erste fertige Spore im Sporangium		4 Erste fertige Spore		5 V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
<i>Bacillus teres</i>	3	3	5	5	7	7	3	3	1
„ <i>lacticola</i>	3	5	5	7	8	12	10	14	1,7
„ <i>alvei</i>	7	9	9	10	12	0	15	0	1,3
„ <i>silvaticus</i>	3	5	5	7	8	10	10	12	1,7
„ <i>robur</i>	3	3	5	5	7	9	10	12	1
„ <i>megatherium</i>	3	3	5	5	7	9	10	12	1
„ <i>sphaericus</i>	3	5	7	7	9	12	12	15	1,7
„ <i>parvus</i>	5	3	7	5	10	12	12	14	0,6
„ <i>lactis</i>	3	3	5	5	7	9	10	12	1
„ <i>Ellenbachensis</i>	3	3	5	5	7	9	10	12	1
„ <i>asterosporus</i>	5	7	7	9	10	12	12	14	1,4
„ <i>pumilus</i>	3	7	5	9	10	0	13	0	2,3
„ <i>ruminatus</i>	3	3	5	5	9	0	12	0	1
„ <i>simplex</i>	3	3	5	5	7	12	10	14	1
„ <i>mycoides</i>	3	3	5	5	8	9	10	12	1
„ <i>tumescens</i>	3	7	5	9	7	0	10	0	2,3
„ <i>subtilis</i>	7	10	9	12	12	14	14	16	1,4
„ <i>petasites</i>	3	3	5	5	7	9	10	12	1
„ <i>cohaerens</i>	3	3	5	5	7	7	9	12	1
„ <i>carotarum</i>	3	5	5	7	7	12	10	14	1,7
„ <i>graveolens</i>	3	5	5	7	8	12	10	14	1,7
„ <i>fusiformis</i>	5	3	7	5	10	12	13	14	0,6

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Kiefhabers Seuchengeschichte der Stadt Nürnberg im 16. Jahrhundert.

Von Dr. **Hermann Schöppler**,

k. b. Oberarzt, Militärassistent am pathologischen Institut München.

Aus der großartigen Noricasammlung des Konservators des Archivs und der Stadtbibliothek Nürnberg, Herrn Baron Guido v. Volckamer-Kirchensittenbach, wurde mir ein Büchlein zur Veröffentlichung überlassen, das dem Mediziner in erster Linie, dann auch dem Historiker von Interesse sein dürfte. Herrn v. Volckamer möchte ich deshalb gleich hier für sein liebenswürdiges Entgegenkommen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Das mir zur Beschreibung überlassene Büchlein ist in Oktavformat erschienen, enthält 30 Druckseiten und behandelt die Geschichte der in der Stadt Nürnberg im Laufe des 16. Jahrhunderts etwa aufgetretenen Epidemien sowohl unter den Menschen als auch unter den Tieren. Der Titel des Buches lautet:

Historisch-chronologisches Verzeichnis
der
seit dem Anfang dieses Jahrhunderts
bis jetzt
in der Reichsstadt Nürnberg
und deren Gebiet
herrschend gewesenen Epidemien
unter
den Menschen und Thieren
Entworfen
von

Johann Carl Sigmund Kiefhaber,
Substitut des Amts St. Clara, des L. Pegnesischen Blumen-Ordens
und der Gesellschaft zur Beförderung vaterländischer
Industrie Mitglied.

Nürnberg
in Commission der Adam Gottlieb Schneiderschen
Buchhandlung. 1796.

Die vom Verfasser angefügte Widmung besagt, daß das Buch zu Ehren des fürstl. Culmbachischen Hofrates, Physikus Ordinarius der Republik Nürnberg und des „vorderstem Senators“ des medizinischen Kollegiums daselbst zur „fünfzigjährigen Physikus-Jubelfeyer“ am 27. Okt. 1796 herausgegeben wurde.

Kiefhaber führt gleich zu Anfang an, daß in dem von ihm berichteten Jahrhundert vom Rat der Stadt Nürnberg eine Reihe von Erlassen ausgegeben wurden, die den Zweck hatten, die Einwohnerschaft, beziehungsweise die zum Gebiete der Stadt Nürnberg gehörende Bevölkerung vor den Gefahren einer Seuchenerkrankung, als deren Hauptgefahr besonders die Einschleppung von auswärts angesehen wurde, zu schützen. Solche „Mandate“ waren ausgegeben worden:

„1708. d. 12. Oct. die Contagion in Pohlen betr. (Kreismandat).

1709. d. 19. Sept. grassierende Seuche in Pohlen betr.

1713. d. 22. Aug. die Contagion in Wien, Prag und Regensburg betr. (Kreismandat).
 — d. 31. Aug. die Contagion betr.
 — d. 31. Aug. Unterricht in Seuchen 8.
 1720. d. 9. Nov. die Contagion in Frankreich zu Marseille betr.
 1721. d. 27. Febr. die Contagion in Frankreich betr.
 — d. 19. Aug. die Contagion im Königreich Pohlen betr.
 1738. d. 11. Sept. Contagion in Siebenbürgen und der Wallachey betr.
 — d. 19. Dec. des B. Fränkischen Creises ausschreibender Fürsten Mandat wegen gefährlicher Seuchen.
 1739. d. 14. Febr. Publikation des von Hochlöbl. Fränkischen Creises Hochfürstl. Ausschreibamt ergangenen Contagions-Patent.
 — d. 6. Juli Contagion in der Stadt Ofen und anderen dem teutschen Reiche näher gelegenen Orten des Königreichs Ungarn betr.
 — d. 28. Dec. Continuirte Anstalten wegen des Contagions-Uebels in Ungarn.
 1743. d. 25. Jan. Wegen hervorgebrochener Seuche in Ober- und Nieder-Ungarn.
 1771. d. 3. Jan. Vorkehr und Verfügung wegen der in einigen Provinzen des Königreichs Pohlen und anderen angrenzenden Ländern eingerissenen leidigen Contagion und ansteckenden Seuchen.“

Außer diesen vorstehenden Erlassen kann man in dem kleinen Werkchen noch manche Anordnung der Stadt Nürnberg finden, die auf Krankheiten oder epidemisch auftretende Seuchen Bezug hat und theils zur Belehrung, so z. B. bei der in den Jahren 1771 und 1772 wütenden Seuche, bei der 1795 auftretenden Blatternepidemie, dienen sollten, theils Angaben und Maßnahmen gegen eine Seuchengefahr wie z. B. gegen das Petechialfieber im Jahre 1726, gegen ein „epidemisch-hitziges Fieber“ des Jahres 1740 enthielten. So erwähnt der Autor gleich im Anfang seines Werkes, daß in „besorglichen Zeiten“ der Rat der Stadt Verfügung traf, daß der Einschleppung gefährlicher Krankheiten durch wandernde „pohlnische und andere fremde Juden und besonders durch Bärenführer“ und deren Gepäck Einhalt getan werde. Auch auf den Briefwechsel, sowie auf die Ankunft seuchenverdächtiger Waren: „Baumwolle, Türkisch-Garn, Häute, Federn, Haare und Pelzwerk,“ hatte man ein wachsames Auge, alles Vorkehrungen, die auch heute noch bei Seuchengefahr ihre Geltung haben können.

An epidemisch auftretenden Krankheiten wurden von dem Verfasser 16 Zeitabschnitte erwähnt:

1) 1711 das in Altdorf ausgebrochene „Universitätsfieber“; 2) 1712 eine Herbstepidemie, die anscheinend von Philipp Ludwig Wittwer Nürnberg 1782 nähere Erwähnung findet; 3) ein „Peteche-Fieber“ im Frühling des Jahres 1726; 4) ein bedeutendes „contagiöses Catarrhfieber“ der Jahre 1729 und 1730 und eine ähnliche Epidemie in den Jahren 1732 und 1733; 5) ein „epidemisch hitziges Fieber“ des Jahres 1740; 6) eine „Frühlingsepidemie“ in den Jahren 1742 und 1743; 7) ein „schmerzhafter Durchfall“ im Jahre 1761 und eine „Frühlingsepidemie“ im Jahre 1762; 8) ein stark „wütendes epidemisch-hitziges Faulfieber“ in den Jahren 1771 und 1772, das in den 2 Jahren in der Stadt Nürnberg 3722 Personen jeden Alters und Standes hinwegraffte; 9) 1782 ein „epidemischer Catarrh“, welcher unter dem Namen Influenza bekannt war; 10) im Jahre 1791 ein „fäulicht gallichtes Fieber“; 11) eine gleiche Art von Fieber in den Jahren 1793 und 1794; 12) eine Ruhrepidemie

im Jahre 1795. Außerdem herrschten die Blattern, die häufig auch unter der Kinderwelt gewütet zu haben scheinen; doch werden darüber bestimmte Daten nicht angegeben. Auch über die „Masern“ fehlen nähere Angaben.

Aus der vorstehenden Aufstellung fallen als hauptsächlich erwähnt die „Herbst-“ und „Frühjahrsepidemien“ auf. Da nirgends eine besonders starke Sterblichkeit dabei erwähnt wird, diese „Catarrhe“ auch anscheinend häufig unter „Brustschmerzen“ ihren Verlauf nahmen, bin ich geneigt, dieselben der auch späterhin so benannten Influenza beizurechnen. Was unter einem „epidemisch-hitzigen oder gallichten Faulfieber“ verstanden wird, läßt sich wohl, nachdem alle weiteren Angaben fehlen, schwer feststellen, vielleicht wohl eine Ichorämie, wie ich vermute, — aber auf welcher Basis? Die anderen angeführten Erkrankungen lassen sich unschwer erkennen. Bei der Erwähnung der Kinderblatternerkrankung kommt Verfasser auf die Einführung und den Wert des Impfens zu sprechen. Aus seinen Angaben geht hervor, daß der Arzt Johann Konrad Wittwer im Jahre 1769 der erste war, der in Nürnberg impfte, und wie weiter aus dem Bericht des Autors zu ersehen ist, mit gutem Erfolg¹⁾. Daß auch in der Reichsstadt Nürnberg diese Neuerung in der ärztlichen Tätigkeit nicht bei allen mit offenen Armen aufgenommen wurde, kann einem nicht fremd berühren; es war eben damals gerade wie es auch heute noch der Fall ist: Neuerungen werden stets bekämpft und mißtrauisch beobachtet werden. Abgesehen davon gibt es ja auch heute noch genug Impfgegner.

Anschließend an die Seuchengeschichte der Menschen, bringt Kiefhaber eine Beschreibung oder besser eine Aufzählung der verschiedenen Tierseuchen seines Jahrhunderts. Unter ihnen sind hauptsächlich erwähnenswert: Milzbrand („der gelbe Knopf“), Maul- und Klauenseuche, Lungenseuche („nasse Lungensucht“). Auch gegen diese Seuchen wurde von seiten der Stadt Nürnberg mit allen Mitteln vorgegangen. Erlasse, die unter Strafen das Befolgen der verordneten Maßnahmen anstrebten. Kundgaben, Belehrungen durch Schriften, die auf Befehl der zuständigen Behörde von berufener Seite angefertigt wurden, finden sich zahlreich in dem Werkchen angegeben, ich weise nur auf die vielen Dekrete hin, die z. B. aus Anlaß der häufig auftretenden Hundswut erlassen wurden.

Aus dem Gesamthalt des von Kiefhaber angefertigten „historisch-chronologischen“ Verzeichnisses ist zu entnehmen, daß 16. Jahrhundert für Nürnberg ein an Seuchen ziemlich reiches Jahr war, die Stadtvertretung aber auch mit lobenswertem Eifer und Geschick diesen Seuchen gegenübertrat, durch Anordnungen und Beschlüsse, denen wir, die wir in einem Zeitalter aufblühenden Sinnes für Hygiene und deren Einrichtungen leben, auch heute noch vollkommen unsere Zustimmung geben können.

1) „Im Jahre 1769 inokulierte er (nämlich Joh. Konr. Wittwer) ein Mädchen von 9 Jahren, einen Knaben von 4 und eine Dienstmagd nach Gattis einfacher, damals aber in Deutschland noch wenig befolgten Methode, mit dem glücklichsten Erfolge.“

Nachdruck verboten.

Experimentelle Untersuchungen mit dem bei 37° gezüchteten Fischtuberkelbacillus Dubard.

[Aus dem kgl. ungar. bakteriologischen Institute zu Budapest.]

Von Dozent Dr. A. Aujeszký.

Die in den letzteren Jahren in großer Anzahl vollzogenen experimentellen Untersuchungen zeigten, daß die Tuberkelbacillen der Menschen, der Rinder (und anderer Säugetiere), der Vögel und der kaltblütigen Tiere nicht als verschiedene Bakterienarten zu betrachten seien, da diese allesamt nur Varietäten einer Art sind, Varietäten, welche sich im Laufe der Zeit an gewisse Tiergattungen angepaßt und demzufolge gewisse Eigenschaften verändert haben.

Der Tuberkelbacillus kann sich an veränderte Verhältnisse ziemlich gut akkommodieren. So ist es dann möglich, daß die an eine Tiergattung angepaßte Varietät des Tuberkelbacillus unter günstigen Umständen auch in einer anderen Tiergattung vegetieren kann und dann nach längerem Aufenthalt in diesem neuen Organismus gewisse Eigenschaften verändert, sich „umwandelt“.

Für derartige „Umwandlungen“ unter natürlichen Umständen ist es wohl sehr schwierig, unanfechtbare Beweise zu bringen; aber für die Möglichkeit der künstlichen Umwandlungsfähigkeit des Tuberkelbacillus haben wir neben negativen Resultaten auch schon einige positive Daten.

Die morphologischen Veränderungen (wie Verzweigung, Keulenbildung, Körnchenbildung etc.), welche der Tuberkelbacillus der Säugetiere in dem Organismus der Kaltblüter erleidet, will ich hier ganz unbeachtet lassen, weil in Hinsicht des Polymorphismus des Tuberkelbacillus derlei morphologische Veränderungen für die „Umwandlung“ des Tuberkelbacillus nicht genügenden Beweis liefern können.

Beachtenswerter sind jene Veränderungen, welche sich bei künstlicher Züchtung zeigen.

Fischel¹⁾ wie auch Nicolas²⁾ gelang es, den Tuberkelbacillus auf gewissen Nährmaterialien (Hühnerei, Borsäure-Glycerinagar resp. Glycerinbouillon) so zu verändern, daß dessen Kultur jener des Vogeltuberkelbacillus glich. Ähnliches erwähnen auch Arloing und Courmont³⁾ („homogene Kultur“).

Betreffs der Veränderung der Pathogenität (was jedenfalls am entscheidendsten ist), soll folgendes erwähnt sein:

Courmont und Dor⁴⁾ berichten, daß ein Vogeltuberkelbacillustamm, nachdem er 3 Jahre hindurch auf künstlichem Nährboden ge-

1) Fischel, Untersuchungen über die Morphologie und Biologie des Tuberkuloseerregers. (Fortschr. d. Med. Bd. X. 1893. No. 22.)

2) Nicolas, Sur les caractères macroscopiques des cultures de tuberculose humaine et aviaire. Leur valeur différentielle. (Compt. Rend. de la Société de Biologie. T. I. 1899. 11^e Série.)

3) Arloing et Courmont, Transformation du bacille de Koch d'origine humaine en une variété possédant la plupart des attributs du bacille de la tuberculose aviaire. (Vortrag am intern. Aerztekongreß in Paris. 1900.)

4) Courmont et Dor, De la vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine. (Arch. de méd. expér. T. III. 1891. No. 6.)

züchtet wurde und den Kaninchenkörper passierte, für Meerschweinchen sehr virulent wurde (er verursachte bei Meerschweinchen nach subkutaner Impfung allgemeine Miliartuberkulose); als man ihn aber nach neuerer Passage durch das Huhn wieder in Meerschweinchen impfte, zeigte er sich für dieses Tier nicht mehr pathogen.

Gramatschikoff¹⁾ sah, daß die Virulenz des Rindertuberkelbacillus nach successiver Impfung in Kaninchen zunimmt, dagegen im Körper des Huhnes abgeschwächt wird.

Cadiot, Gilbert und Roger²⁾ beobachteten, daß der Vogeltuberkelbacillus nach wiederholter Injektion in Säugetieren dem Säugetiertuberkelbacillus gleich und Säugetiere krank machte, aber für das Huhn nicht mehr pathogen war.

Wiener³⁾ brachte die Kultur eines aus einem Pferde gezüchteten Tuberkelbacillus in Kollodiumsäckchen in den Peritonealraum zweier Hühner, und dieser Bacillus soll schon nach 75 resp. nach 85 Tagen die Eigenschaften des Vogeltuberkelbacillus gezeigt haben. (Jedoch darf man nicht unbeachtet lassen, daß diese Pferdetuberkelbacillenkultur Wieners 2 Hähne auch ohne Passage durch den Hühnerkörper nach 75 bzw. 90 Tagen tötete.)

Unter allen derartigen Versuchen sind die bedeutendsten die Beobachtungen Nocard's. Nocard⁴⁾ hatte es erreicht, daß der Menschentuberkelbacillus durch mehrmalige Passage in Kollodiumsäckchen in den Peritonealraum von Hühnern die kulturellen sowie die pathogenetischen Eigenschaften des Vogeltuberkelbacillus aufnahm. Seine Kultur wurde weich, feucht und glänzend; in die Bauchhöhle des Meerschweinchens geimpft, tötete er dieses Tier nicht immer und nicht charakteristisch; nach subkutaner Verimpfung verursachte er beim Meerschweinchen nur einen kleinen Eiterknoten an der Impfstelle und die benachbarten Drüsen schwellen an; dagegen erwies er sich für Hühner so virulent wie der Vogeltuberkelbacillus.

Und nun komme ich zu den Experimenten, welche mit dem Fisch-tuberkelbacillus veranstaltet wurden, um diesen dem Kaltblüterorganismus angepaßten Menschentuberkelbacillus für Säugetiere wieder pathogen zu machen.

Dubard⁵⁾ berichtet diesbezüglich über folgende Untersuchungen: 10 ccm der mit Tuberkulin ($\frac{1}{2}$ Proz.) vermengten dichten Emulsion des Fischtuberkelbacillus (welcher vorher in ein Kaninchen geimpft und sodann bei 35° gezüchtet war) wurden unter die Schenkelhaut von Meerschweinchen gespritzt. Dann nahm Dubard in je 5—10 Tagen von der Injektionsstelle Gewebesaft und spritzte denselben samt 12 bis 15 ccm Emulsion der erwähnten Kultur in andere Meerschweinchen. Durch solche reihenweisen Injektionen erreichte es Dubard, daß der Bacillus der Fischtuberkulose nach mehreren Serien für das Meer-

1) Gramatschikoff, Ein neues methodisches Verfahren, Tuberkelbacillen abzuschwächen. (Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1891. No. 25.)

2) Cadiot, Gilbert et Roger, Sur un procédé permettant de transmettre la tuberculose des mammifères aux gallinacés. (Compt. Rend. de la Société biol. T. V. 1898. 18^e Série.)

3) Wiener, Beitrag zur Uebertragbarkeit der Tuberkulose auf verschiedene Tierarten. (Wien. klin. Wochenschr. 1903. No. 20.)

4) Nocard, Sur les relations qui existent entre la Tuberculose humaine et la Tuberculose aviaire. (Annal. de l'Inst. Pasteur. T. XII. 1898.)

5) Dubard, La tuberculose des animaux à sang froid et ses rapports avec la tuberculose des animaux à température constante. (Rev. de la tuberc. T. VI. 1898.)

schweinchen pathogen wurde und im Organismus dieses Tieres jene Veränderungen hervorrief, welche vom Tuberkelbacillus der Säugetiere erzeugt werden.

Mein Vorgehen, durch welches mir gelungen ist, den Bacillus der Fischtuberkulose für kleinere Säugetiere pathogen zu machen, unterscheidet sich von jenem Dubards dadurch, daß ich diese Veränderung nicht durch fortgesetzte Impfungen in warmblütige Tiere erreichte, sondern durch stufenweise Gewöhnung des Fischtuberkelbacillus an die Körpertemperatur der Warmblüter. Selbst Dubard erwähnt schon, daß der Bacillus der Fischtuberkulose manchmal, obwohl äußerst langsam, auch bei 34° gezüchtet werden kann, ja sogar „mit großer Schwierigkeit“ auch bei 37°. („Mais leur végétation est capricieuse et demande à être surveillée“.) Ob aber der unter solchen Umständen gezüchtete Fischtuberkelbacillus für warmblütige Tiere pathogen war oder nicht, darüber macht Dubard keine Erwähnung.

Ich hatte die (aus dem Králschen Laboratorium bezogene) bei Zimmertemperatur sich reichlich entwickelnde Kultur des Fischtuberkelbacillus auf mit 3 Proz. Glycerinwasser überschütteten Kartoffeln überimpft und die Röhrchen bei 28—30° aufbewahrt. Am Ende der 3. Woche war in einem der 4 Röhrchen Entwicklung bemerkbar, welche indes verkümmert blieb. Am Ende der 6. Woche wurde von dieser Kartoffelkultur weitergeimpft, die Ueberimpfung dann je 4—6 wöchentlich wiederholt und die Temperatur nach und nach erhöht, so daß die 5. Generation selbst bei 37° sich stark entwickelte. Diese Kulturen waren aber nicht mehr weiß, glänzend und feucht, sondern gelblich-grau, unter den späteren Generationen waren sogar ziegelrote und ihr Aussehen war ähnlich jenem des Säugetiertuberkelbacillus.

Mit der 8. Generation impfte ich 2 (etwa 300 g schwere) Meerschweinchen intraperitoneal. Diese Tiere gingen nach 38, beziehungsweise nach 63 Tagen zu Grunde. Die Bauchorgane der verendeten Tiere zeigten das gewöhnliche Bild, welches die durch den Säugetiertuberkelbacillus verursachte Tuberkulose in der Bauchhöhle des Meerschweinchens darbietet. (Die 2 Kontrolltiere, welche mit der Kultur des bei Zimmertemperatur entwickelten Fischtuberkelbacillus ebenso geimpft wurden, blieben gänzlich gesund.) Die Tuberkeln, welche sich in den Organen der abgestorbenen Meerschweinchen befanden, enthielten wenig säurefeste Bacillen. Die Züchtung dieser Bacillen gelang ohne Schwierigkeit, jedoch nur bei 37°, aber bei Zimmertemperatur nicht. Diese auf Glycerinkartoffeln entwickelten Kulturen entsprachen vollkommen jenen, welche ich zur Injektion benutzte. Von den mit den Tuberkeln des 1. (nach 38 Tagen zu Grunde gegangenen) Meerschweinchens intraperitoneal geimpften 3 Meerschweinchen verendeten zwei nach 4 und eines nach 6 Wochen. Die Sektion dieser Tiere ergab auch das oben erwähnte Resultat.

Nach weiteren Meerschweinchenpassagen erkrankten die in die Bauchhöhle geimpften Meerschweinchen in kürzerer Zeit und verendeten im Laufe der 3. Woche.

Die Züchtung der Bacillen aus den tuberkulösen Organen gelang immer, und zwar immer nur bei 37°, jedoch bei Zimmertemperatur nicht. Diese Anpassung des Fischtuberkelbacillus an die höhere Temperatur wurde auch dadurch charakteristisch bewiesen, daß das auf Glycerinkartoffeln gebrachte Material, während 6 Wochen bei Zimmertemperatur gehalten, keine Entwicklung zeigte, aber sich bald zu ver-

mehren anfang, nachdem es in dem auf 37° erwärmten Brutschrank aufbewahrt wurde.

Die kulturellen Eigenschaften des auf diese Weise veränderten Fischtuberkelbacillus hatte ich (verschiedene Nährstoffe benutzend) mit jenen verglichen, welche ich an den Kulturen mehrerer Rindertuberkelbacillen- und Menschentuberkelbacillenstämme zu beobachten Gelegenheit hatte, und ich fand keinen Unterschied, höchstens so viel, daß mein Fischtuberkelbacillus sich etwas schneller entwickelte als die übrigen; aber die zum Vergleiche benutzten Menschentuberkelbacillen vermehrten sich wieder schneller als die Rindertuberkelbacillen — und so ist dieser Unterschied kaum bedeutend.

Bezüglich der Pathogenität unseres Bacillus soll folgendes mitgeteilt werden: Unter den kleinen Versuchstieren ist das Meerschweinchen das empfänglichste Tier für denselben. Nach der Injektion in die Bauchhöhle starben diese Tiere — wie schon erwähnt — nach einigen Wochen an allgemeiner Tuberkulose. Nach Impfung unter die Haut entsteht an der Injektionsstelle alsbald eine harte Geschwulst, welche sich nach 1—2 Wochen zu einem Absceß entwickelt und aufbricht. Der Eiter enthält die Bacillen meist in großer Menge. Später gehen auch diese Meerschweinchen an allgemeiner Tuberkulose zu Grunde. Werden Kaninchen unter die Haut geimpft, so entsteht an der Injektionsstelle ein käsiger, haselnußgroßer Knoten; von 3 so infizierten Kaninchen bekam das eine außerdem eine Nephritis tuberculosa. Nach intraperitonealer und intravenöser Impfung (Ohrvene) gingen die Kaninchen nach 2—3 oder noch mehr Monaten an allgemeiner Tuberkulose zu Grunde. Pathogen erwies sich der Bacillus ferner für weiße wie auch für graue Mäuse, besonders nach intraperitonealer Impfung, wogegen nach Impfung unter die Haut die Mäuse nicht immer krank wurden. 2 subkutan geimpfte weiße Ratten blieben gesund, aber von 3 in die Bauchhöhle geimpften erlagen 2 nach ca. 5 Monaten der allgemeinen Tuberkulose (besonders stark war der tuberkulöse Prozeß in den Lungen), und das 3. Tier, welches ich nach 2½ Monaten nach der Infektion tötete, zeigte an der Impfstelle einen ungefähr linsengroßen Knoten und vergrößerte Lymphknoten mit wenig Bacillen. Ein Huhn, welches eine große Menge der Bacillen intraperitoneal bekam, blieb gesund. Gleichfalls refraktär zeigten sich auch die Tauben.

Was die größeren Tiere anbelangt, so wurden mit dem bei 37° wachsenden Fischtuberkelbacillus 3 Kälber geimpft. Diese 7—8 Monate alten und vorher der Tuberkulinprüfung unterworfenen gänzlich gesunden Kälber bekamen je 1 ccm einer dichten Aufschwemmung der mehrwöchentlichen Glycerinkartoffelkultur, und zwar das eine Tier intravenös, das zweite intraperitoneal und das dritte hypodermisch. Von diesen Tieren blieben die zwei ersten gesund — nur das dritte wurde krank: es bildete sich am Ende der 2. Woche an der Impfstelle eine harte Geschwulst, welche die Größe eines kleinen Apfels erreichte und nach 5 Wochen etwas weicher, dann fluktuierend wurde. Nach Punktion der Geschwulst fanden sich im Eiter viele (säurefeste) Bacillen, welche ohne Schwierigkeit gezüchtet werden konnten. Zu einer allgemeinen Tuberkulose kam es aber nicht, wie die Autopsie dieser nach 3 Monaten geschlachteten Kälber bewies.

Endlich sei noch bemerkt, daß unser Fischtuberkelbacillus, welcher sich an üppiges Wachstum bei 37° gewöhnt hat, später (von der 13. Generation an auf Glycerinkartoffel- oder Krälschem Agar abgeimpft)

sich auch bei 41—42° ganz gut vermehrte. Das Bild dieser Kulturen war dasselbe wie jenes des bei 37° gezüchteten; das Tierexperiment gab auch dasselbe Resultat. Weitere Untersuchungen werden erst zeigen, ob sich die bei 42° gezüchteten Kulturen nach längerer Weiterzüchtung bei dieser höheren Temperatur bezüglich ihrer kulturellen Eigenschaften und pathogenen Wirkung nicht etwa verändern werden.

Diese Beobachtungen beweisen auch, daß die Eigenschaften der Bakterienarten nicht für absolut unveränderlich anzusehen sind, sondern man muß diese Arteigenschaften als solche betrachten, welche unter gegebenen Umständen innerhalb der Grenzen des Gepräges der betreffenden Art sich auch verändern können. So entstehen dann gewisse Varietäten, welche sich eventuell infolge äußerer Umstände selbst auch so zu verändern im stande sind, daß eine Varietät der betreffenden Art sich in eine andere Varietät derselben Art umwandeln kann.

Nachdruck verboten.

Kritik der Dammann-Müssemeierschen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Tiere.

Von Prof. H. Kossel, Gießen.

Im Auftrage des Königl. preußischen Herrn Ministers für Landwirtschaft, Domänen und Forsten haben Dammann und Müssemeier am hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule in Hannover Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Tiere angestellt und die Ergebnisse in einer bei M. u. H. Schaper, Hannover 1905 erschienenen Druckschrift niedergelegt. Die Schlußfolgerungen, welche D. u. M. aus ihren Versuchen ziehen, stehen teilweise im Gegensatz zu den Auffassungen Robert Kochs und seiner Anhänger. Allerdings erklären D. und M. die Tuberkelbacillen des Menschen und der übrigen Säugetiere nicht für identisch; sie fassen sie zwar nicht als getrennte, besondere Arten, aber immerhin als Varietäten einer Art auf, die sich dem Organismus der verschiedenen Tierspecies angepaßt haben. Sie gelangen zu diesem Endergebnis, 1) weil es ihnen nicht möglich gewesen ist, auf Grund des morphologischen und biologischen Verhaltens zwei streng voneinander zu trennende und keine Uebergänge aufweisende Typen, einen sogenannten Typus humanus und einen Typus bovinus zu unterscheiden; 2) weil es ihnen gelungen ist, sowohl mit Tuberkelbacillen menschlicher als auch mit solchen tierischer Abkunft, bei Meerschweinchen, Kaninchen, Rindern, Schafen und Schweinen Tuberkulose zu erzeugen, 3) weil sie einen für Rinder und Schweine schwach virulenten Menschen-Tuberkelbacillienstamm durch wiederholte Ziegenpassage morphologisch und biologisch abzuändern und seine Virulenz für Kälber und Schweine erheblich zu verstärken vermochten.

Die Untersuchungen von D. und M. wurden nach dem eigenen Ausdruck der Verfasser „in der Hauptsache“ gemäß dem Versuchsplan

ausgeführt, der vom Unterausschuß des Reichsgesundheitsrates für Tuberkulose in seiner Sitzung vom 2. April 1902 festgestellt ist. Dieser Plan hat den Versuchen zu Grunde gelegen, die im Kaiserlichen Gesundheitsamte in Berlin von Kossel, Weber und Heuss und in Stockholm von den Mitgliedern einer Königlich schwedischen Kommission, Henschen, Jundell und Svensson angestellt worden sind¹⁾. Sowohl in Berlin wie in Stockholm ist man zu anderen experimentellen Ergebnissen gekommen als in Hannover. Die schwedischen Arbeiten sind noch nicht vollständig veröffentlicht; soweit es geschehen ist, lassen sie an Uebereinstimmung mit den Berliner Ergebnissen nichts zu wünschen übrig.

Der Versuchsplan des Reichsgesundheitsrates ist unter Mitwirkung von Robert Koch aufgestellt worden, dessen einzig dastehende Erfahrungen über das Experimentieren mit Tuberkelbacillen dabei verwertet worden sind. Die Tatsache, daß viele ältere, kostspielige Untersuchungen auf dem Gebiete der Tuberkuloseforschung wegen ungenügender Berücksichtigung von Fehlerquellen zu keinem abschließenden Ergebnis geführt hatten, ließ das Arbeiten nach einem Plan, der nach Möglichkeit Irrtümern vorbeugt, besonders wünschenswert erscheinen. In Hannover hat man von dem Versuchsplan in mehrfacher Richtung abweichen zu sollen geglaubt. Es mag zunächst untersucht werden, ob die Ergebnisse der Hannoveraner Versuche dadurch beeinflußt sein können und ob ihre Beweiskraft darunter gelitten hat.

In folgenden Punkten hat die Versuchsanordnung von D. und M. nicht dem Berliner Versuchsplan entsprochen.

1) Die benutzten Kulturen erfüllten zum Teil nicht die Forderung des Planes, daß frisch gezüchtete Kulturstämme zu den Versuchen herangezogen werden sollten. Bekanntlich zeigen längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Bakterien vielfach andere Wachstumserscheinungen und andere krankmachende Wirkungen als frische Stämme.

2) Die Vorbereitung der Kulturen für die Einspritzung entsprach nicht dem Plan. Anscheinend kamen mit wenigen Ausnahmen Glycerinagarkulturen, nicht Glycerinbouillonkulturen zur Anwendung.

3) Der Gehalt der Nährböden an Glycerin war doppelt bis dreifach so hoch, wie im Versuchsplan vorgesehen war. Das Hervortreten morphologischer Unterschiede kann aber durch hohen Glycingehalt beeinträchtigt werden.

4) Das Alter der Kälber, denen Tuberkelbacillen unter die Haut gespritzt wurden, betrug in manchen Fällen nur wenige Wochen. Ein Drittel der Tiere war weniger als 3 Monate alt, während im Plan 3—5 Monate alte Tiere vorgesehen waren.

Inwieweit die Empfänglichkeit der Tiere durch das Alter beeinflußt wird, mag dahingestellt bleiben. Jedenfalls läuft man bei Benutzung sehr junger Tiere häufiger Gefahr, daß eine vielleicht schon am Zuchtort oder sonst erfolgte Infektion mit Tuberkulose noch nicht so weit entwickelt ist, daß sie zur Tuberkulinüberempfindlichkeit geführt hat und durch die Tuberkulinprüfung erkannt werden kann.

5) Einige Tiere wurden wiederholt oder an verschiedenen Stellen des Körpers gleichzeitig geimpft. Die Einspritzung geschah bei manchen Tieren nicht unter die Haut, sondern in die Muskulatur.

6) Einigen Tieren wurde nach erfolgter Injektion der Tuberkel-

1) La lutte contre la tuberculose en Suède. 1905.

bacillen Tuberkulin in der für die Prüfung auf Tuberkulose festgesetzten Menge injiziert. Inwiefern eine solche Dosis Tuberkulin bei künstlich infizierten Tieren zur Schwächung der natürlichen Abwehrkräfte beizutragen vermag, ist nicht erwiesen. Aber die Beobachtung der Verfasser, daß eine bereits zu normaler Größe zurückgekehrte Bugdrüse auf der Impfseite des Kalbes 8 (p. 72) nach Tuberkulineinspritzung auf Mannsfaustgröße answoll, spricht dafür, daß Tuberkulin in der Menge von 0,5 g bei künstlich infizierten Tieren tatsächlich einen ungünstigen Einfluß auszuüben vermag und vielleicht die Ausbreitung der Tuberkelbacillen auf andere Organe begünstigt.

7) Ein Teil der Tiere wurde gar nicht, ein anderer mit zu geringen Mengen Tuberkulin vorgeprüft.

Zwar geben D. und M. an, daß auf dem Gute, von dem die Tiere bezogen wurden, die Tuberkulose durch Ausmerzung krank befundener Tiere und Aufzucht der Kälber mit gekochter Milch ausgerottet sei. Wenn man jedoch die Erfahrungen anderer Tierärzte mit dem von Dammann selbst angewandten Tilgungsverfahren berücksichtigt, so muß man zweifeln, ob das Gut auch wirklich „absolut zuverlässig“ tuberkulosefrei war, wie D. und M. annehmen.

Davon, daß einer Anzahl von Tieren überhaupt nicht abgewogene Mengen der Kulturmasse, sondern tuberkulös veränderte Organstücke unter die Haut gebracht wurden, soll abgesehen werden. D. und M. geben selbst zu, daß bei letzterer Versuchsanordnung die Wirkung eine unsichere war. Die auf diese Weise erzielten Ergebnisse sind insofern wertvoll, als sie bestätigt haben, daß die Forderung des Versuchsplanes, nur abgewogene Mengen Kulturmasse zu benutzen, gerechtfertigt war.

Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß in Hannover nicht nur in nebensächlichen Punkten von dem Versuchsplan abgewichen wurde. Die gewählte Versuchsanordnung war vielmehr geeignet, die etwa vorhandenen Unterschiede zwischen den Bakterienstämmen zu verschleiern und irrtümliche Auffassungen zu begünstigen.

Nunmehr soll auf die Einzelheiten der Hannoveraner Mitteilungen näher eingegangen und dabei zunächst diejenigen Versuche besprochen werden, bei denen, abgesehen von der wohl unwesentlichen Abweichung in der Vorbereitung des Impfmateri als, die Forderungen des Versuchsplans erfüllt waren.

Stämme aus tuberkulösem Material beim Rinde sind 7 verzeichnet. Von diesen müssen 4 zunächst unberücksichtigt bleiben: Stamm R. I, X, XI und XII. Stamm I war eine alte Laboratoriumskultur unbekannter Herkunft, sie war sogar für Kaninchen avirulent; die Stämme R. X und XI waren nicht von D. und M. gezüchtet, sondern ihnen von anderer Seite zugesandt; ihr Alter wird nicht angegeben. Ferner ist zunächst auszuschalten Stamm R. XII, der nicht als Kultur, sondern nur in Form von Organstücken zur Anwendung kam (s. u.)

Es bleiben übrig 3 Stämme aus Rindertuberkulose: die Stämme R. XIII, XV, XXIII. Welche Eigenschaften besaßen diese Kulturen?

Nach p. 27 zeigten sich die Bacillen im allgemeinen erheblich kürzer, dicker, plumper als die Mehrzahl der M.-Tb.-Stämme¹⁾. Manchmal waren sie auch an einem Ende keulenförmig angeschwollen oder auch zuge-

1) R.-Tb. bedeutet Stämme aus dem Rinde, M.-Tb. aus dem Menschen.

spitzt. Auf Bouillon mit 4 Proz. Glycerin bildete sich „nur ein feines, dünnes, netzartig durchbrochenes Häutchen“, in dem sich bei Stamm R. XXIII „an einzelnen Stellen allmählich warzenartige Verdickungen bildeten“. Nach 1 Jahr langem Fortzüchten auf künstlichen Nährböden wuchs R. XIII üppiger, mit dicker, gefalteter Haut auf der Oberfläche der Bouillon. Hiernach ist leicht zu erkennen, daß die frischen Kulturen sowohl hinsichtlich der Morphologie wie des Wachstums dem von Kossel, Weber und Heuss als Typus bovinus bezeichneten Typus entsprachen. Auch in ihrem Verhalten gegen Versuchstiere zeigten sie die Eigenart des bovinen Typus. Kaninchen starben nach subkutaner Verimpfung von $\frac{1}{10}$ mg Kultur auf 100 g Kaninchengewicht an generalisierter Tuberkulose. Die mit Tuberkelbacillen der Stämme R. XIII, XV und XXIII in der Menge von 5 cg unter die Haut geimpften 3 Kälber erkrankten sämtlich an disseminierter Tuberkulose, 2 der Tiere verendeten infolge der Infektion.

Man kann also sagen, daß die aus tuberkulösen Organen von Rindern gezüchteten Stämme R. XIII, XV und XXIII in jeder Beziehung sich wie Tuberkelbacillen des Typus bovinus verhielten.

Daß diese Tatsache in den Ausführungen der Verfasser nicht zum Ausdruck kommt, ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß ihre Auffassung durch die mit den notorisch avirulenten oder schwächer virulenten Stämmen R. I, X, XI und XII erzielten abweichenden Ergebnisse beeinflusst war. Haben sie doch erst etwa 2 Jahre nach dem Beginn der Versuche zum ersten Male einen von ihnen selbst frisch gezüchteten Kulturstamm aus Perlsuchtmaterial (Stamm R. XIII) am Rinde geprüft, statt von vornherein frisch gezüchtete Stämme aus dem Rinde mit ihren frisch aus den Menschen gezüchteten Kulturen zu vergleichen.

Gehen wir nunmehr zu den Untersuchungen mit Kulturstämmen aus tuberkulösen menschlichen Organen über und schalten wir auch hier zunächst die Versuche aus, welche nicht den Forderungen des Versuchsplanes entsprechen.

Es kommen dann in Fortfall die Stämme M. XV, XVI, XVII, XXI, weil ausschließlich Ursprungsmaterial verwendet wurde. Die Reinkultur Stamm XIV war unbekannter Herkunft. Bei Reinkultur Stamm M. XI wurde das Kalb nicht nur einmal subkutan mit 0,1 g Tuberkelbacillennasse, sondern später auch mit 0,04 g derselben Kultur in die Muskulatur der Zunge injiziert. Weniger als 3 Monate, zum Teil sogar nur wenige Wochen alt, waren die Kälber, an denen die Kulturstämme M. XVIII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXI geprüft wurden. Die Kultur M. XXVIII wurde obendrein intramuskulär injiziert. Kulturstamm M. IX wurde an 2 verschiedenen Stellen des Körpers verimpft und außerdem wurde absichtlich die eine Impfstelle kontusioniert, „um einen locus minoris resistentiae zu schaffen“.

Es bleiben alsdann übrig die Versuche mit den Kulturstämmen M. XII, XIX, XX, XXII, XXIV.

Unter diesen Kulturen fällt eine durch ihre Eigenschaften, nämlich M. XX, sofort auf. D. und M. selbst haben erkannt, daß diese Kultur in jeder Beziehung, sowohl hinsichtlich des Wachstums auf verschiedenen Nährböden der Gestalt der Bakterien wie der krankmachenden Wirkung auf Kaninchen und Rinder, den oben besprochenen Kulturstämmen aus Perlsuchtmaterial vom Rinde an die Seite zu stellen ist. Es unterliegt keinem Zweifel, daß es sich hier um einen Kulturstamm des Typus bovinus im Sinne der Berliner Untersucher handelt. Er war gezüchtet

nach 3maliger Meerschweinchenpassage aus dem tuberkulös veränderten Bauchfell einer Frau, die wegen Unterleibsbeschwerden operiert, bei der Laparotomie das Bild der tuberkulösen Peritonitis darbot. Die Patientin wurde 7 Wochen nach der Operation gesund entlassen.

Von Stamm XX nach der Dammann-Müssemeierschen Beschreibung deutlich zu trennen sind die Kulturstämme M. XII und XIX. Sie verhalten sich in morphologischer, biologischer und pathogenetischer Hinsicht wie die Bacillen des Typus humanus der Berliner Untersucher.

Es bleiben noch zu besprechen die Kulturstämme M. XXII und XXIV, die nach Ansicht von D. u. M. bei Kälbern und Schweinen oder bei Kälbern allein Tuberkulose hervorzurufen vermögen. Hinsichtlich der Form der Bacillen und ihres Wachstums lassen sich diese Stämme nach der Beschreibung nicht ohne weiteres dem einen oder anderen Typus einreihen. Zum Teil ist hieran augenscheinlich die Wahl der für diese Zwecke ungeeigneten Nährböden schuld; jedenfalls hätte aber ein solches abweichendes Verhalten den Anlaß geben müssen, diese Kulturen einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen und recht zahlreiche Tierversuche mit ihnen anzustellen. Leider ist das nicht geschehen. Wir finden nur je 1 Versuch an Kälbern und Schweinen verzeichnet.

Von Kultur M. XXII wurde ein etwa $\frac{1}{2}$ Jahr altes Kalb unter die Haut am Halse rechts mit Tuberkelbacillenmasse in der Menge von 5 cg geimpft und das Tier nach etwa 9 Monaten geschlachtet. Eine nach der Einspritzung aufgetretene Erkrankung des Unterhautbindegewebes an der Impfstelle und Schwellung der Bugdrüse war im Laufe der Beobachtung völlig verschwunden. Dementsprechend fanden sich bei der Schlachtung weder an der Impfstelle noch an der Bugdrüse Veränderungen, die auf die eingespritzten Tuberkelbacillen zu beziehen waren. Sogar die Verimpfung der Bugdrüse auf Meerschweinchen hatte ein negatives Ergebnis. Dagegen waren in der rechten Brusthöhle Veränderungen vorhanden, die dem Bilde der Serosentuberkulose entsprachen. D. und M. fassen sie als Folge der Einspritzung mit Stamm M. XXII auf und betonen ihren perlseuchartigen Charakter. Immerhin erkennen auch sie die Unterschiede gegenüber den Erscheinungen nach Einspritzung der Stämme des Typus bovinus an. Eine Allgemeininfektion blieb bei dem Kalb ebenso wie bei einem gleichzeitig geimpften Schwein aus.

Gegen diesen Versuch ist der Einwand zu erheben, daß das Kalb bereits 4 Monate vor Beginn des Versuches der Tuberkulinprobe unterzogen war. Der negative Ausfall der Probe beweist daher nicht, daß das Kalb zur Zeit der Einspritzung der Bacillen noch frei von Perlseuche war.

Zu bedauern ist, daß die Verfasser nicht Veranlassung genommen haben, den Versuch zu wiederholen oder die Eigenschaften der Tuberkelbacillen festzustellen, die sich in den Veränderungen des Kalbes und des Schweines fanden. Auch die Wirkung des Stammes auf Kaninchen wurde leider nicht geprüft.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen.

[Aus dem pathologisch-anatomischen Institute in Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Weichselbaum).]

V. Zur Aetiologie der perinephritischen Abscesse.

Von

Prof. Dr. A. Ghon, und Dr. V. Mucha,
Assist. am Institute. Assist. an der Klinik Prof. Finger.

Mit 1 Tafel.

Am 15. April 1904 wurden dem pathologisch-anatomischen Institute von der I. chirurgischen Klinik (Vorstand: Hofrat Freih. v. Eiselsberg) ungefähr 5 ccm eines grünlichen, dickflüssigen Eiters mit üblem Geruche zur Untersuchung übersendet.

Mikroskopisch ließen sich in diesem Eiter ausschließlich und in ziemlicher Menge grampositive, mittelstarke Bacillen mit abgerundeten Enden nachweisen, die vorwiegend polständige, ovale Sporen zeigten. Die aëroben Kulturen blieben alle steril, die anaëroben Kulturen (Zuckeragar in hoher Schicht) zeigten einzig und allein Kolonien eines Stäbchens, das morphologisch völlig dem im Eiter gesehenen entsprach und sich bei der weiteren Untersuchung als ein obligat anaërober, pathogener Bacillus mit besonderen Eigenschaften erwies.

Der Eiter entstammte einem perinephritischen Absceß einer etwa 30-jährigen Frau, die am 14. April auf die I. chirurgische Klinik aufgenommen worden war. Aus der Anamnese¹⁾ ging hervor, daß die Patientin in der Jugend Masern und Influenza und im Jahre 1898 ein Stirn- und Kieferhöhlenempyem überstanden hatte.

Im Oktober 1902 gebar Pat. zum ersten Male: es war eine Zangengeburt, bei der ein „Riß“ genäht wurde. Im März 1903 verspürte Pat. starke, bohrende Schmerzen in der linken Nierengegend, angeblich mit Fieber verbunden. Auf kalte Umschläge und Bettruhe schwanden jedoch diese Erscheinungen wieder.

Am 29. Februar 1904 erfolgte ein zweiter normaler Partus. Schon während dieser Schwangerschaft hatte Pat. angeblich öfter Fieber, aber ohne Schmerzen. 5 Tage nach dem Partus trat heftiger Schüttelfrost auf, 10 Tage später stellten sich Schmerzen in der linken Nierengegend ein, anfangs schwach, dann allmählich zunehmend. Drei Wochen vor der Spitalsaufnahme wurden die Schmerzen jedoch so stark, daß Pat. zu Bett mußte. Dabei hatte sie angeblich jeden Abend Fieber bis 39,6°.

Die Harnmengen, die unmittelbar nach dem Partus vermindert waren, erreichten in der letzten Zeit wieder normale Verhältnisse.

Bei der Spitalsaufnahme (14. April 1904) war der Harn dunkelgelb, etwas getrübt, frei von Eiweiß und Zucker, und zeigte in seinem Sedimente Leukocyten.

Zwischen Rippenbogen und Spina iliaca anter. sup. der linken Seite war bei der Pat. absolute Dämpfung nachweisbar, die sich nach hinten bis zur Wirbelsäule fortsetzte. Innerhalb dieses Bezirkes konnte man unter den Bauchdecken eine doppelmannsfaustgroße Resistenz fühlen, wenig beweglich, respiratorisch nicht verschiebbar, aber sehr druckempfindlich, die Fluktuation nicht mit Bestimmtheit nachweisen ließ.

Die vaginaluntersuchung ergab eine kleine Portio mit geschlossenem Muttermund und retrovertiertem Uterus.

Die klinische Diagnose lautete: Abscessus perinephriticus.

Bei der Eröffnung des Abscesses am 15. April (Hofrat Freih. v. Eiselsberg) gelangte man im vorderen Wundwinkel des etwa 15 cm langen, horizontalen Schnittes in der Mitte zwischen l. Rippenbogen und l. Spina ant. sup., nachdem das ganze Gewebe bis zur Fettkapsel der l. Niere durchtrennt worden war, auf Schwielenewebe, dessen

1) Die Krankengeschichte wurde uns vom Vorstande der Klinik zur Benutzung überlassen, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unseren besten Dank sagen.

Durchschneidung die Entleerung großer Mengen stinkenden, grünlichgelben Eiters zur Folge hatte, einer etwa mannsfaustgroßen, derbwandigen Absceßhöhle entstammend.

Einige Tage nach der Operation fieberte die Patientin. Als aber am 25. April nach Bekanntgabe des bakteriologischen Befundes die Wunde mit H_2O_2 ausgespült worden war, fiel die Temperatur zur Norm, die Sekretion nahm rasch ab, so das Pat. am 10. Mai schon entlassen werden konnte und am 25. Mai die Wunde fast völlig geschlossen war.

Der in Reinkultur aus dem Absceß isolierte, obligat anaërobe Bacillus wurde von uns genau untersucht und hatte folgende Eigenschaften:

Morphologisches Verhalten.

Der Bacillus stellte in seiner typischen Form ein Stäbchen dar, im allgemeinen etwas kleiner als der Bacillus des malignen Oedems, mit abgerundeten, manchmal aber auch leicht zugespitzten Enden, gerade, selten schwach gebogen (Fig. 1). Die Länge des Bacillus schwankte, oft nicht unbedeutend, doch waren ganz kurze, fast kokkenähnliche Formen nur selten zu sehen. Am reichlichsten ließen sich solche kurze Formen in Blutagarplattenkulturen nachweisen. Die Dicke des Bacillus war weniger großen Schwankungen unterworfen, nur alte Kulturen, die zahlreiche Degenerationsformen enthielten, zeigten oft auffallend dünne Stäbchen verschiedener Länge.

Fast in allen Kulturen fanden sich Anschwellungen an den Bacillen. Da der Bacillus leicht Sporen bildete, waren diese Anschwellungen gewöhnlich wohl als Vorstadien der Sporulation aufzufassen (Clostridien). Ihre Größe und Form waren verschieden, wodurch die Bacillen ein variables Aussehen erlangten: Keulenform, Birnform, Lanzettform, Spindelform etc. Manchmal aber fand man an den Bacillen Anschwellungen oder Verdickungen, die anscheinend ohne Zusammenhang mit der Sporenbildung standen.

In alten Kulturen, wohl am zahlreichsten in alten Gelatinekulturen, sah man neben den gewöhnlichen Formen degenerierte, die klein und unscharf konturiert erschienen, oft detritusartige Massen bildeten.

Recht häufig konnte man in den Präparaten Fäden antreffen, und zwar sowohl ungegliederte als auch gegliederte, verschiedener Länge. Besonders zahlreich fanden wir Fäden in Gelatinekulturen. Zusatz verschiedener Zuckersorten zum Agar begünstigte scheinbar die Fadenbildung nicht, dagegen sahen wir sie reichlich in Agar mit Neutralrot und indigowschwefelsaurem Natron, in erstarrter Hydrokelenflüssigkeit und in Blutagar. Die Reaktion des Nährbodens war für die Fadenbildung insofern von Einfluß, als stärkere Alkaleszenz in zuckerfreiem Agar das Auftreten von Fäden zweifelsohne förderte. Die zahlreichsten und längsten Fäden konnten wir in einem Präparate aus einer Agarkultur mit 1,0 ccm Normalnatronlaugezusatz antreffen: gegliederte, reichlicher ungegliederte verschiedener Länge, oft durch das ganze Gesichtsfeld reichend, verschieden dick, nur in den kurzen Formen gerade, sonst gewunden, verschlungen oder wie aufgerollt (Fig. 4).

Eine bestimmte Lagerung zueinander zeigten die Bacillen nicht, doch traf man sie nicht so selten als Diplobacillen.

Die Bacillen ließen sich mit allen unseren für die Bakteriendarstellung gebräuchlichen Farben leicht tingieren und zwar meistens gleichmäßig. Nur Degenerationsformen, wie sie in alten Kulturen zur Beobachtung gelangten, färbten sich ungleichmäßig und dazu noch schwach. Bei Anwendung der Methode von Gram blieb der Bacillus gefärbt, bloß die degenerierten Formen nahmen in den Präparaten die Kontrastfarbe

an. Man sah aber auch in recht alten Kulturen immer noch zahlreiche grampositive Stäbchen und Fäden. Ziemlich oft traf man auch auf Bacillen und Fäden, die Uebergangsfärbung zeigten, zum Teil rot, zum Teil noch violett gefärbt erschienen (Fig. 4).

In Präparaten, die mit Jod behandelt waren, fanden wir niemals Blau- oder Braunfärbung. Es war gleichgültig, welchen Nährboden wir daraufhin untersuchten, gleichgültig, welche Alkaleszenz der Nährboden zeigte. Die Bacillen waren immer gleichmäßig hellgelb.

Dagegen traten nicht so selten bei der Behandlung mit Jod hellgefärbte, gleichmäßig scharf konturierte Höfe um die Bacillen zutage, die wohl als Kapsel angesprochen werden mußten. Die Kapselbildung war deutlich auch in Klatschpräparaten von Serumagar-Plattenkulturen nachweisbar, indem dort die Einzelformen, wo sie locker standen, von einer deutlich gefärbten Hülle umgeben erschienen, wo sie dicht standen, durch ein gleichmäßiges Spatium voneinander getrennt waren.

Das Stäbchen zeigte Eigenbewegung, ähnlich den Typhusbacillen, und ließ in den nach der Methode von van Ermengem gefärbten Präparaten ohne Schwierigkeit zahlreiche peritriche Geißeln (Fig. 2) und auch Geißelzöpfe nachweisen.

Sporen bildete der Bacillus leicht und reichlich. Man traf sie in allen Kulturen, allerdings nicht immer in gleichmäßiger Menge (Fig. 3). Besonders reichlich sahen wir Sporen in serumhaltigen Nährböden und in Zuckeragar mit Zusatz von 1,0 ccm Normalnatronlauge. Fast ebenso reichlich fanden wir sie aber auch in den Nährböden von Endo und v. Drigalski u. Conradi, in Agar mit Neutralrot, in Blutagar, Agar mit Muskelzusatz und Agar mit 2 Proz. Mannit. Auch Kartoffelkulturen zeigten viele Sporen. Gering war die Sporenbildung im allgemeinen in sauren Nährböden und manchmal auch in Gelatine. Die Sporen waren oval, endogen, meist polständig, etwas seltener mittelständig. In Gram-Präparaten waren sporentragende Bacillen violett, die freien Sporen violett konturiert, dabei häufig noch die Reste des rotgefärbten Bacillenleibes zeigend.

Kulturelles und biochemisches Verhalten.

Plattenstrichkulturen auf Agar mit 1 Proz. Traubenzucker unter Wasserstoffatmosphäre zeigten Oberflächenkolonien von ungleichem Aussehen. In feuchten Platten sah man oft nichts anderes als einen schleierartigen, grauen Ueberzug von fast gleichmäßigem Aussehen.

Waren die Platten nur wenig oder fast gar nicht feucht, so entwickelten sich entlang den Impfstrichen grauglänzende, flache Rasen, die schon bei Betrachtung mit freiem Auge erkennen ließen, daß sie sich aus ungleich großen, zum Teil konfluierenden, gelappten Kolonien zusammensetzten. Viel deutlicher trat dieses gelappte Aussehen der Kolonien bei Lupenvergrößerung hervor. Man fand dann Kolonien mit Ausläufern, die korallenriffartig aussahen oder Handschuhfingern glichen, nicht selten sich in zarte, dendritisch verweigte Büschel auflösten oder in Form kurzer Fortsätze radiär die Kolonie umstellten. An manchen dieser Ausläufer fand man kleine knopfartige Anschwellungen von weißlich-grauem Aussehen, oft zu mehreren hintereinander. Kolonien, die dadurch entstanden waren, daß Kulturmateriale auf die Oberfläche der Platte mit einer Oese aufgetupft wurde, zeigten einen mehr weißlichgrau aussehenden zentralen Anteil, etwa der Größe der Oese entsprechend,

und einen zarten grauglänzenden Hof von verschiedener Breite, von dem aus handschuhfingerartige oder dendritisch verzweigte, büschelförmige Fortsätze ausstrahlten. Flossen zwei solche benachbarte Kolonien zusammen, so sah man die Randpartien ihrer Höfe miteinander durch kurze brückenartige Ausläufer verbunden, wodurch diese Kolonien ein stachelzellenartiges Aussehen^{*} erlangten. Mikroskopisch waren alle diese Kolonien bei schwacher Vergrößerung hellgelblich, fast strukturlos oder ganz fein granuliert, ihre Ränder zart gekerbt. Ein dunkleres, mehr gelblichbraunes Kolorit zeigten die knopfartigen Anschwellungen und die zentralen Partien der stachelzellenartigen Kolonien.

Waren schließlich die Platten völlig trocken, so entwickelten sich Kolonien von rundlichem oder länglich-ovalem Aussehen, die einen Durchmesser von 2—3 mm und mehr erreichten, im auffallenden Lichte weißlichgrau glänzend waren, im durchfallenden um einen zentralen gelblichbraunen Kern eine grauglänzende periphere Zone zeigten, der sich stellenweise ein moireeartig aussehender Hof anschloß, manchmal unregelmäßig begrenzt, manchmal knopfartige Verdickungen oder handschuhfingerartige Ausstrahler zeigend. Mikroskopisch waren solche Kolonien im Zentrum dunkelbraun, in der peripheren Zone heller; der unregelmäßig begrenzte Rand ließ bei stärkerer Vergrößerung deutlich Einzelbacillen erkennen.

Alle beschriebenen Kolonienformen zeigten untereinander fließende Uebergänge und ließen einen gleichartigen Typus erkennen.

Tiefenkolonien in Plattengußkulturen (Traubenzuckeragar unter Wasserstoffatmosphäre) erreichten etwa Hanfkorngroße und mehr, waren verschieden geformt, meist maulbeerartig, grauweißlich und zeigten oft kleine Gasbläschen in ihrer Umgebung. Mikroskopisch waren sie grauschwarz oder schwärzlich, scharf begrenzt, ohne besondere Struktur. Kleinere, gegen die Oberfläche zu gelegene Kolonien erschienen heller und hatten oft ein cactusartiges oder distelblumenähnliches Aussehen.

Schüttelkulturen in 1—2-proz. Traubenzuckeragar zeigten je nach der Dichtigkeit der Aussaat schon nach 24 Stunden bei 37° entweder eine diffuse, ziemlich üppige Trübung mit verschieden reichlicher Gasbildung oder aber mehr oder minder gut isolierte Kolonien. Diese erreichten etwa Hirsekorngroße, hatten um einen ziemlich dunklen Kern eine helle Peripherie, die sich entweder scharf absetzte oder aber unregelmäßig, mehr wolkg aussah. Nach einigen Tagen wurden die gut isolierten Kolonien etwa hanfkorngroß, manche noch größer, waren dann rundlich oder maulbeerartig, weißlichgrau, vielfach mit einem wolkgigen Hof umgeben. In der Nähe der Kolonien sah man verschieden große, diskusartige Gasblasen. Form und Größe der Kolonien veränderte sich weiterhin nicht mehr, dagegen nahm die Gasbildung noch zu und zwar derart, daß auch entfernt von den Gasblasen, die sich vermehrt hatten, gleichsam als Fortsetzung der Spalten, streifen- und halbmondförmige Trübungen auftraten.

Stichkulturen in Zuckeragar, die nicht überschichtet waren, hatten an der Oberfläche meist eine dünne Schicht trüber Flüssigkeit und zeigten, etwa 1 cm unter der Oberfläche beginnend, üppiges Wachstum in Form eines grauweißen Bandes mit reichlicher Gasbildung. Bei entsprechend verdünnter Aussaat sah man entlang den Impfstichen kleinste, bis hirsekorngroße und später noch größere Kolonien von gleichem Aussehen wie die in den Schüttelkulturen.

In allen Zuckeragar-Schüttel- und Strichkulturen, gleichgültig ob sie

überschichtet oder nicht überschichtet waren, sah man nach mehreren Tagen, frühestens nach ungefähr 4 Tagen, an der Oberfläche eine Rotfärbung auftreten, die diffus oder fleckig war, bis über den Anfangsteil des Wachstums hinausreichte und dort auch in den Kolonien selbst erkennbar war. Diese Rotfärbung war nicht immer gleich stark ausgebildet und hatte im allgemeinen jenen Ton, wie sie eine Cholerarotreaktion zeigt.

Wachstum mit spärlicher Gasbildung erfolgte auch in Agarkulturen (1 Proz. Agar mit $\frac{1}{2}$ Proz. NaCl), denen weder Zucker noch Pepton zugesetzt war, doch blieb hier die Farbstoffbildung aus. Die Abhängigkeit der Farbstoffbildung vom Peptongehalt des Nährbodens zeigte uns in auffälligster Weise eine Versuchsreihe, in welcher verschiedene Zuckerarten, teils mit, teils ohne Pepton, dem Nährboden zugesetzt worden waren. Während in allen Kulturen, die Pepton enthielten, rasch und intensiv Farbstoffbildung sich eingestellt hatte, war diese in den peptonfreien Kulturen auch nach mehr als 3-wöchiger Beobachtung bei 37° C noch vollständig ausgeblieben.

In Agar- und Zuckeragarkulturen, die bei 21° C stehen gelassen wurden, war Entwicklung nach 48 Stunden schon ziemlich üppig nachweisbar, die Farbstoffbildung stellte sich jedoch etwas später ein als in den Kulturen bei 37° C.

Gelatine- und Zuckergelatinekulturen (1 Proz. Traubenzucker), die bei 37° C gehalten wurden, ließen nach 24 Stunden eine diffuse, ziemlich üppige Trübung erkennen, oft untermengt mit kleineren Flocken, außerdem auf den nicht überschichteten Kulturen eine dünne Schaumschicht, während die überschichteten Kulturen unter dem Agarpfropfe, der selbst von kleineren Gasblasen durchsetzt war, eine größere Gasblase zeigten. Die Trübung begann nach einigen Tagen etwas abzunehmen, dafür erschien ein mäßig reichlicher Satz am Boden der Epruvette, der mehr und mehr zunahm, während die Schaumschicht an der Oberfläche der nicht überschichteten Kulturen schwand. Schon nach 48-stündigem Aufenthalte im Brutofen erstarrten die Kulturen nicht mehr, wenn sie in kaltes Wasser gestellt wurden.

Die Kulturen klärten sich auch späterhin nie vollständig, eine ganz zarte, diffuse Trübung blieb immer bestehen, der Bodensatz aber wurde dichter und weißlich grau. Nur in den nicht überschichteten Kulturen blieb eine etwa $\frac{1}{2}$ cm hohe Schicht zu oberst völlig klar und färbte sich allmählich mehr und mehr rötlich. Später begann sich in diesen Kulturen auch der Bodensatz zu röten, ja manche dieser Kulturen zeigten eine diffuse rötliche Farbe. Diese verschwand aber wieder, während der Bodensatz schließlich eine intensiv rote oder violett-rote Farbe annahm, die bestehen blieb. In den überschichteten Kulturen wurde die Rotfärbung nur in den obersten Schichten des Agarpfropfes sichtbar, teils als diffuse Färbung, teils als fleckige oder punktförmige. Der Bodensatz färbte sich in den überschichteten Kulturen niemals rot.

Schüttelkulturen in Gelatine- und Zuckergelatine, die bei 21 — 22° C gehalten wurden, zeigten schon nach 48 Stunden spärliche Gasbildung und Wachstum, bei dichter Aussaat in Form einer mehr oder weniger gleichmäßigen Trübung, in den weniger dicht besäten in Form isolierter, verschieden großer, grauweißlicher Kolonien, die nach einigen Tagen ein verschiedenartiges Aussehen annahmen: man sah dann rundliche, eisblumen- und moosähnliche, distelförmige und korallenriffartige Formen und solche, die um einen kleinen, dichten, zentralen Kern einen kugeligen

hellen, scharfbegrenzten Hof zeigten. Schon nach einigen Tagen wurde die Verflüssigung der Gelatine deutlich sichtbar, schließlich waren die stark besäten Kulturen ganz verflüssigt und zeigten einen reichlichen, ziemlich grobflockigen Bodensatz bei mehr oder weniger starker diffuser Trübung, die aber später ganz verschwand, während der Satz langsam eine rötliche Farbe bekam, jedoch niemals so intensiv sich färbte wie in den Kulturen bei 37° C. Jene Kulturen hingegen, die isolierte Kolonien hatten, zeigten nach einiger Zeit folgendes Aussehen: Ziemlich gleichmäßig im Nährboden verteilt lagen bis etwa klein erbsengroße, scharfbegrenzte, rundliche oder eiförmige Gebilde, verflüssigter Gelatine entsprechend, die in ihren untersten Partien die zu Boden gesunkenen Kulturmassen in Form einer stecknadelkopfgroßen, weißlichen Masse enthielten (Fig. 6). Späterhin wurden auch diese Kulturen vollständig verflüssigt und erlangten dadurch ein ähnliches Aussehen wie die Schüttelkulturen.

Stichkulturen in Gelatine- und Zuckergelatine zeigten, etwa $\frac{1}{2}$ cm unter der Oberfläche beginnend, schon nach wenigen Tagen Wachstum entlang dem Impfstiche in Form eines eiszapfenartigen Gebildes, von dem aus zarte, büschelförmige Ausläufer in die Umgebung ausstrahlten. An der Spitze des Zapfens und in der Umgebung desselben hatten sich Gasblasen gebildet. Der Verflüssigungstrichter vergrößerte sich allmählich, innerhalb desselben und an seiner Spitze sah man Kulturmasse liegen, die büschelförmigen Ausläufer wurden länger: die Kultur erinnerte an eine schön entwickelte Anthrax-Gelatinekultur (Fig. 5). Bei weniger dichter Aussaat entstanden entlang dem Impfstiche dicht untereinander liegende rundliche, weißliche, kleine Kolonien, wie durch zarte Fäden zusammenhängend, und um diese entwickelte sich ein zapfenförmiger Trichter. Von den Kolonien strahlten kurze, knorrige Ausläufer aus, die in zarte, büschelförmige sich auflösten. Mit der Zunahme der Verflüssigung verschwand allmählich dieses charakteristische Bild, man sah dann nur mehr an einzelnen Stellen des zapfenförmigen Verflüssigungstrichters büschelförmige kürzere oder längere Ausläufer. Die Kulturen wurden schließlich ganz verflüssigt, der Nährboden klärte sich langsam, während sich am Boden die Kulturmasse als Satz niederschlug und mehr oder weniger deutlich rot färbte.

In Zuckerfleischbrühe (1 Proz. Traubenzucker) zeigte sich schon nach 24 Stunden eine gleichmäßige, ziemlich starke Trübung, manchmal mit einer dünnen Schaumschicht an der Oberfläche. In den nächsten Tagen verschwand die Schaumschicht, während die Trübung bestehen blieb und sich nach und nach ein mehr oder minder reichlicher, aber ziemlich dicker Bodensatz niederschlug.

In Peptonwasser erfolgte nicht immer Wachstum, dann aber gleichfalls in Form einer mäßig üppigen Trübung mit Bildung eines feinkörnigen Satzes und ohne sichtbare Gasentwicklung.

In eiweißfreien Nährböden nach Uschinsky und Voges-Fränkel war niemals Wachstum nachweisbar, auch nicht, wenn ihnen 2 Proz. Traubenzucker zugesetzt worden war. Dagegen entwickelte sich der Bacillus in den Nährböden von Uschinsky und Voges-Fränkel manchmal dann, wenn ihnen Pepton in Mengen von 1 und 2 Proz. zugesetzt war, wobei größere Mengen von Pepton das Wachstum förderten.

Auf Kartoffeln, die unter Wasserstoffatmosphäre gehalten waren, bildete der Bacillus einen glänzenden graugelblichen Rasen, der ziemlich

zart erschien, sich aber deutlich vom Nährboden abhob und den gleichen üblen Geruch verbreitete, wie alle übrigen Kulturen.

In erstarrter Hydrokelen- und Ascitesflüssigkeit war das Wachstum ein ziemlich üppiges, aber nicht immer gleiches. Der Grad der Erstarrung des Nährbodens, seine Durchsichtigkeit und gewisse Verschiedenheiten in der Zusammensetzung desselben waren dafür maßgebend. Stets erfolgte Verflüssigung des Nährsubstrates, zwar nicht immer gleich rasch, doch fast jedesmal mehr oder minder vollständig. Auch Gasbildung war immer nachweisbar, gewöhnlich in mäßig reichlicher Menge und am besten erkennbar in den mit Agar überschichteten Röhrchen. Außerdem sah man in allen Kulturen eine schwärzlichbraune oder schwärzliche Verfärbung des Impfstiches und seiner Umgebung und in jenen Kulturen, die mit Agar überschichtet waren, auch eine mehr oder weniger ausgesprochene Rotfärbung der oberen Schichten des Agarpfropfes.

Alle diese Eigenschaften im Vereine mit einigen Besonderheiten des Wachstums selbst verliehen den Kulturen in erstarrter Hydrokelen- oder Ascitesflüssigkeit oft ein recht charakteristisches Aussehen: War der Nährboden völlig durchsichtig, was durch langsame Erstarrung bei niederen Temperaturen unschwer zu erreichen war, so zeigte die Kultur, nachdem sie einige Zeit bei 37° C stehen gelassen wurde, folgendes Aussehen:

Auf dem überschichtenden Agarpfropf lag eine dünne Schicht ausgepreßter, leicht getrüübter Flüssigkeit, unter dem Pfropfe eine etwa erbsengroße oder größere Gasblase und darunter eine mehrere Finger breite Schicht heller, klarer Flüssigkeit mit einzelnen kleineren, abgebröckelten Stücken des Nährbodens, schließlich nach unten zu der Rest des Nährbodens als eine verschieden große, allseitig von Flüssigkeit umspülte Säule. Ihrem Längsdurchmesser entsprechend, zeigte diese Nährbodensäule den schwärzlichen oder schwärzlich-braunen Impfstich, umgeben von einem fast federkielicken, schwärzlichen, wolkigen Mantel, der in fast gleichen Abständen voneinander mehrere spindelförmige Anschwellungen hatte und von dem aus, ähnlich wie bei schön entwickelten Anthraxkulturen, schief nach aufwärts gegen die Mantelfläche der Säule zu längere Fortsätze ausstrahlten, die alle schwärzlich gefärbt waren und bei Lupenvergrößerung kleine Anschwellungen an ihren Enden erkennen ließen. Mit diesen Ausläufern im Zusammenhange, vielfach aber auch ohne solchen, sah man ohne bestimmte Verteilung innerhalb der Nährbodensäule gegen ihre Mantelfläche zu bis hanfkorngroße, rundliche, schwärzliche Tochterkolonien, die einen fast schwarzen, kleinen, zentralen Kern zeigten, umgeben von einem aus zartesten Fäden bestehenden, rundlichen Mantel, von dem aus stellenweise noch ähnliche Ausläufer ausstrahlten, wie von dem zentralen Stichkanal (Fig. 7). Später begannen sich die oberen Partien des überschichtenden Agarpfropfes rötlich zu färben, teils diffus, teils in Form kleiner Punkte (Kolonien). Die Verflüssigung des Nährbodens schritt mehr und mehr vor, bis schließlich von demselben nur mehr ein oder mehrere kleine Stückchen übrig blieben, die am Boden der Eprouvete neben einer verschieden reichlichen Menge eines feinen Satzes lagen, während der übrige Teil unter dem rot gefärbten Agarpfropf von klarer, gelblicher Flüssigkeit ausgefüllt war.

In Milch erfolgte stets Gasbildung und Gerinnung mit nachfolgender Auflösung des Gerinnsels. Diese Veränderungen entwickelten

sich jedoch nicht immer gleich schnell. Für gewöhnlich blieben die Kulturen in den ersten 3—4 Tagen ohne sichtbare Veränderungen, dann erfolgte spärliche Gasbildung mit lockerer Gerinnung unter Ausscheidung einer leicht getrübbten, gelblichen oder graugelblichen Molke über dem Gerinnsel. Seltener trat Gerinnung ohne Abscheidung von Molke und ohne sichtbare Gasbildung schon innerhalb der ersten 24 Stunden auf, und erst nachher stellte sich Gasbildung und Ausscheidung von Molke ein. In beiden Fällen begann sich das Gerinnsel unter Zunahme von Molkeabscheidung zunächst in den oberen Partien von den Wänden der Kolben zurückzuziehen und langsam aufzulösen. Diese Auflösung erfolgte unter Bildung von Furchen und Rissen und unter Abbröckelung einzelner kleiner und kleinster Partikelchen. Schüttelte man solche Kulturen leicht, so sah man kleine Gasbläschen vom Gerinnsel zur Oberfläche steigen und sich in der Rahmschicht festsetzen. In der Folgezeit verkleinerte sich das Gerinnsel immer mehr und mehr, während gleichzeitig die Molkeschicht zunahm. Schließlich blieben vom Gerinnsel nur kleine Bröckelchen als Reste desselben am Boden der Kolben zurück. Die Zeit, innerhalb welcher die Auflösung des Gerinnsels fast oder völlig vollendet war, betrug gewöhnlich mehrere Wochen (4—5 und mehr). Auch nach dieser Zeit waren die Gasblasen in der Rahmschicht oft noch sichtbar. War der Milch vor der Beimpfung Kreide zugesetzt worden, so zeigten sich in dem Auftreten der Veränderungen keine Abweichungen von den beschriebenen.

Der Nährboden von v. Drigalski und Conradi (Nutrose-Milchzucker-Lackmusagar) wurde immer schon innerhalb der ersten 48 Stunden unter verschieden reichlicher Gasentwicklung entfärbt. War der Nährboden überschichtet, so erfolgte Entfärbung der ganzen Nährbodensäule, war er nicht überschichtet, so blieb eine etwa fingerbreite Schicht, welche die Grenze des Wachstums nach oben bezeichnete, lackmusblau. Solange keine Austrocknungserscheinungen auftraten, blieb der Nährboden weiterhin unverändert, erst wenn diese sich eingestellt hatten, begann sich das Nährsubstrat wieder von oben herab blau zu färben.

Wurde der Nährboden von v. Drigalski und Conradi anstatt in hoher Schicht als Platte unter Wasserstoffatmosphäre verwendet, so erfolgte üppiges Wachstum auf der Oberfläche entlang den Impfstrichen in Form von Kolonien, die völlig den auf Zuckeragarplatten entsprachen, der Nährboden entfärbte sich dabei aber nicht, sondern blieb gleichmäßig blau.

Der Nährboden von Endo (Fuchsin-Milchzucker-Natriumsulfit-Agar) wurde durch das Wachstum des *Bacillus* nach 24—48 Stunden mehr oder weniger intensiv rot gefärbt. Die Rotfärbung erstreckte sich auf die ganze Nährbodensäule, wenn diese überschichtet war, ließ eine etwa fingerbreite Schicht zu oberst frei, wenn sie nicht überschichtet war. Mit dem Beginn der Austrocknung begann sich der Nährboden wieder zu entfärben. Gasbildung war im Nährboden von Endo stets geringer als in dem von v. Drigalski und Conradi, blieb übrigens einige Male ganz aus.

Wurde der Nährboden von Endo für Platten unter Wasserstoffatmosphäre verwendet, so entwickelten sich üppige Oberflächenkolonien in ihren gewöhnlichen Formen, der Nährboden selbst aber zeigte keine Rotfärbung.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung.

[Aus dem hygienischen Institute und der Ohrenklinik der Universität Heidelberg.]

Von Dr. med. **Karl Süpfle**, Assistenten am hygienischen Institute.

(Fortsetzung.)

II. Teil.

Die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung.

A. Ueberblick über die bisherigen bakteriologischen Untersuchungen bei akuter Mittelohrentzündung.

(Nach den Angaben der Literatur.)

Die ältesten bakteriologischen Untersuchungen bei Otitis media reichen in eine Zeit zurück, als die bakteriologischen Methoden noch in ihrem ersten Entstehen begriffen waren. Eine Reihe von Arbeiten aus dieser Zeit beschränkt sich daher fast ausschließlich auf mikroskopische und histologische Untersuchungen des Ohreiters, wogegen Züchtungsversuche noch im Hintergrund stehen (Loewenberg, Moos, Rohrer u. a.). Während infolgedessen von einer näheren Bestimmung der beobachteten Mikroorganismen zuerst noch wenig die Rede ist, bringen die in kurzer Zeit bedeutend vervollkommeneten bakteriologischen Untersuchungsmethoden auch alsbald regelrechte bakteriologische Diagnosen. Die ersten so erhobenen Befunde ergaben bald Pneumokokken¹⁾, bald Streptokokken, teils in Reinkultur, teils zusammen mit Staphylokokken (Zaufal, Netter u. v. a.). Diese Mikroorganismen sind es in der Hauptsache, von einigen seltenen Befunden wie Gonokokken, Meningokokken (?), Influenzabacillen (?), Friedländersche Pneumobacillen, Diphtheriebacillen u. a. abgesehen, die uns in der großen Zahl der nun folgenden bakteriologischen Ohreiteruntersuchungen immer wieder begegnen.

Das Bestreben der Autoren ging dahin, aus dem bakteriologischen Ergebnis klinisch-prognostische Schlüsse abzuleiten. In dieser Hinsicht kam aber eine endgültige Einigung ebensowenig zu stande als in der Frage der Häufigkeit der einzelnen Mikroorganismen.

Prüft man eingehender die zahlreichen hierüber angestellten Untersuchungen, teils vereinzelt kasuistische Mitteilungen, teils kürzere oder längere Untersuchungsreihen, so wird man nicht in Abrede stellen können, daß die von verschiedenen Autoren bevorzugten bakteriologischen Methoden — auf Einzelheiten will ich hier nicht eingehen — nicht allen Anforderungen entsprachen, die jedenfalls heute gestellt werden müssen. Es ist nicht zu verkennen, daß zweckmäßigere Untersuchungsbedingungen schon früher ein klareres Bild geschaffen hätten.

So mannigfaltig die Methoden, so verschieden auch die Ergebnisse. Diese Ergebnisse zu klassifizieren, ist fürwahr keine einfache

1) Im folgenden wird der Trivialname „Pneumokokken“ für den „Streptococcus lanceolatus (Gamaleia)“ gebraucht, der Vulgärausdruck „Streptokokken“ bezeichnet den „Streptococcus pyogenes (Rosenbach)“, „Staphylokokken“ gilt für „Micrococcus pyogenes (Lehm. et Neum.)“.

Aufgabe. Leutert¹⁾ hat 1899 die Mühe nicht gescheut, die so verschiedenartige Literatur kritisch darzustellen; durch systematische Gliederung des vorhandenen Materials gelang es ihm, einen ausführlichen Ueberblick über die bisherigen Leistungen in der Bakteriologie des Mittelohres zu gewinnen. Ebenfalls eine zusammenfassende Bearbeitung der Literatur veröffentlichte 2 Jahre später Hasslauer²⁾. In diesen beiden Abhandlungen geben sowohl Leutert wie Hasslauer außer einer großen Reihe eigener Untersuchungen eine sehr vollständige Uebersicht über die ganze einschlägige Literatur, auf die ich hiermit ausdrücklich verweise. Ich darf mir daher eine detaillierte Würdigung der zahlreichen, schon von Leutert und von Hasslauer besprochenen Arbeiten ersparen und möchte nur einige wesentliche Punkte besprechen.

Ziehen wir aus allen den verschiedenen Untersuchungsergebnissen das Facit, so handelt es sich im großen und ganzen um die Frage, welche Rolle Streptokokken, Pneumokokken und Staphylokokken bei der Entstehung und dem Verlaufe der Otitis media spielen. Es ist eigentlich noch ziemlich die alte Streitfrage, die sich schon gleich bei den ersten bakteriologischen Ohreiteruntersuchungen erhob. Der Standpunkt Netters, daß die Streptokokkenotitiden an Zahl überwiegen, fand nur wenige Anhänger, darunter hauptsächlich Leutert, von neueren Forschern Leimer³⁾, Day und Jackson⁴⁾, während die Zaufalsche Anschauung, die Pneumokokken spielten bei der Otitis die Hauptrolle, von jeher sich der größeren Zustimmung erfreute und besonders auch von Hasslauer geteilt wird. Speziell die Otitis media der Säuglinge wird neuerdings von Preysing⁵⁾ direkt als Pneumokokkeninfektionserkrankung bezeichnet. Neben diesem extremen Standpunkt findet man unter den Veröffentlichungen der jüngsten Zeit zwar auch die Anschauung vertreten, daß Streptokokken und Pneumokokken in annähernd dem gleichen Verhältnis auftreten [Scheibe⁶⁾, Coussieu⁷⁾], aber auch hier stößt man wieder auf gegenteilige Auffassungen, ohne daß man in der Lage wäre, auf Grund des vorliegenden Materials sich für die eine oder die andere definitiv zu entscheiden.

Ueber das Auffallende dieser divergierenden Resultate ist schon viel diskutiert worden. Auf die verschiedensten Erklärungsmöglichkeiten wurde hingewiesen; man dachte an zeitliche, an örtliche Abhängigkeit im jeweiligen Auftreten von Streptokokken und Pneumokokken, man wies auf eventuelle Unterschiede in der Auswahl des klinischen Materials hin, der verschiedene Zeitpunkt der Abimpfung, die Art der Entnahme der Sekretproben, die ungleichen Kulturbedingungen der Autoren, dies

1) Leutert, Bakteriologisch-klinische Studien über Komplikationen akuter und chronischer Mittelohreiterungen. (Arch. f. Ohrenheilk. Bd. XLVI. p. 190; Bd. XLVII. p. 1.)

2) Hasslauer, l. c.

3) Leimer, Operative Eröffnung des Warzenteiles in 80 Fällen von Otitis media purulenta acuta mit Empyem in den Warzenzellen während der Jahre 1892—1901. (Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. XLVIII. p. 231.)

4) Day, E. W. u. Jackson, C., Eitrige Mittelohrentzündung als Komplikation des Abdominaltyphus. (The Laryngoscope. Oct., Nov., Dec. 1904. Ref. in Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. L. p. 185.)

5) Preysing, Hermann, Otitis media der Säuglinge. Bakteriologische und anatomische Studien. Wiesbaden (J. F. Bergmann) 1904.

6) Scheibe, Aetiologie und Pathologie des Empyems im Verlaufe der akuten Mittelohreiterung. (Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. XLVIII. p. 1.)

7) Coussieu, Recherches sur la bactériologie des Otites moyennes aiguës. (Ann. des maladies de l'oreille etc. T. XXVIII. 1902. p. 413.)

alles und noch andere, mehr nebensächliche Umstände wurden in Betracht gezogen. Alle diese Faktoren mögen im einzelnen Falle eine größere oder geringere Rolle spielen — das eine ist mir jedenfalls nach Prüfung der verschiedenen Literaturangaben klar: Die Entscheidung, ob die gefundenen Mikroorganismen als Streptokokken oder Pneumokokken anzusprechen sind, ist von den verschiedenen Autoren sehr verschieden gefällt worden; und diese Erkenntnis ist nach meiner Meinung allerdings sehr wohl geeignet, manches der widersprechenden Resultate aufzuklären.

In den Kreisen der beteiligten Forscher scheinen seit jeher differente, und zwar oft irrige Anschauungen über die Differentialdiagnose zwischen dem *Streptococcus pyogenes* und dem *Streptococcus lanceolatus* zu herrschen. Während meist sehr ausführlich die „Diplokokkenform“ sowie Art, Gestalt und Länge der Kettenbildung als die benutzten diagnostischen Erkennungszeichen erwähnt werden, hört man höchst selten von den tatsächlichen Merkmalen, dem makroskopischen Aussehen der Kolonien und dem bei schwacher Vergrößerung, der Feststellung ob Lanzettform und Kapsel im Ausstrich und Tierkörper vorhanden ist oder nicht. Wenn auch ohne weiteres zugegeben werden muß, daß es Uebergangsformen zwischen dem nahe verwandten *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus lanceolatus* gibt, bei denen eine scharfe Abgrenzung unter Umständen schwierig oder auch unmöglich sein kann, so gehören solche Fälle ohne Zweifel zu den Ausnahmen und in der Regel ist die Differentialdiagnose zwischen Streptokokken und Pneumokokken sehr wohl durchführbar. Meistens besteht unter den Autoren der otologisch-bakteriologischen Literatur die Neigung, die fraglichen Organismen als Pneumokokken anzusprechen und, wie aus ihren bakteriologischen Anschauungen hervorgeht, keineswegs immer mit Recht.

Zieht man alle diese Momente in Betracht, so ergibt sich, daß die Resultate der einzelnen Autoren keine vergleichbaren Werte darstellen. Von diesem Gesichtspunkte aus können Gesamtstatistiken, die auf so verschiedenwertigen Literaturangaben aufgebaut sind, eine einwandfreie Entscheidung der Frage, ob die Streptokokkenotitiden oder Pneumokokkenotitiden vorherrschen, nicht geben. Betrachtet man dagegen die Ergebnisse der Autoren als absolute Werte, dann ist es ohne Zweifel der *Streptococcus lanceolatus*, der unter den in Rein-kultur gefundenen Mikroorganismen bei weitem als der häufigste diagnostiziert wurde.

Einfacher liegen die Verhältnisse bei den Staphylokokken. Man fand den *Micrococcus pyogenes* im Ohreiter meist in Gesellschaft von Streptokokken oder Pneumokokken und war daher zunächst geneigt, sie in allen Fällen als unwesentlichen Nebenfund zu betrachten. In den letzten Jahren ist aber der Befund von Staphylokokken in Rein-kultur so oft erhoben worden [Hasslauer¹⁾, Green²⁾, Coussieu³⁾,

1) Hasslauer, l. c.

2) Green, J. O., The primary infection in acute suppurations of the tympanum. The bacteriology of mastoiditis. (Journ. of the Boston soc. of the med. sciences. Vol. III. p. 93—98. Ref. im Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXX. p. 468.)

3) Coussieu, l. c.

R. Müller¹⁾, Ellett²⁾], daß man füglich den Staphylokokken die Fähigkeit, selbständig eine akute Mittelohrentzündung zu veranlassen, nicht absprechen kann. Darin besteht jedenfalls Einigkeit, daß ihre Bedeutung in dieser Hinsicht weit hinter den Streptokokken und Pneumokokken zurücksteht.

Ueber die klinische Bewertung der Mikroorganismenbefunde bestehen ziemlich einheitliche Anschauungen. Die Pneumokokken stehen in dem Ruf, der gutartigere Mittelohrentzündungserreger zu sein, das Vorhandensein von Streptokokken dagegen gilt im allgemeinen als ein *Signum mali ominis*. Besonders auch die Staphylokokken sollten die Ohreiterung, im Sinne eines sehr chronischen Verlaufes, ungünstig beeinflussen. Doch fehlt es neuerdings nicht an Beobachtungen [R. Müller³⁾], die den Staphylokokken eine so üble prognostische Bedeutung aberkennen.

Das Für und Wider dieser klinisch-prognostischen Anschauungen hier ausführlicher zu erörtern, möchte ich im Hinblick darauf unterlassen, daß ich die bakteriologischen Diagnosen, die diesen Schlußfolgerungen zu Grunde liegen, nach meinen Darlegungen nicht als gleichwertig anerkennen kann.

B. Eigene bakteriologische Untersuchungen bei akuter Mittelohrentzündung.

1. Technik der Untersuchungen.

Sterile Gewinnung des Untersuchungsmaterials ist die Voraussetzung einer klaren bakteriologischen Beurteilung des Mittelohrsekrets. Die gebräuchlichste Art der Abimpfung mittels der Paracentesennadel, der Platinöse u. dergl. fördert nur eine ganz minimale Menge Sekret heraus: das Abstreichen mit einem Wattetupfer gibt hierin etwas bessere Resultate, hat aber den sehr großen Nachteil, daß eine Verunreinigung durch Kontakt mit dem äußeren Gehörgang und der Trommelfelloberfläche eigentlich ganz unvermeidlich ist. Auf den Vorschlag von Herrn Prof. Dr. Kümmel wurde bei den vorliegenden Untersuchungen das Sekret in feinen Glaskapillaren angesaugt, eine Methode, die sich ausgezeichnet bewährt hat. Es wurden ca. 13 cm lange Kapillarröhrchen mit lichter Weite von 1,75 mm benutzt, die am vorderen Ende zu einer Weite von 0,5 mm ausgezogen waren. Der Inhalt eines solchen Röhrchens beträgt ca. 0,25 ccm, während eine Platinöse im Durchschnitt nur 0,002—0,004 ccm faßt; dabei waren bei reichlicher Sekretion sehr oft mehrere Röhrchen voll Material zu gewinnen. Die Entnahme selbst geschah in der Weise, daß das ausgezogene Ende des sterilisierten Kapillarröhrchens, unter peinlichster Vermeidung des Anstoßens im äußeren Gehörgang, in den soeben geschaffenen Paracentesespalt oder die schon bestehende Perforationsöffnung geschoben wurde; nun erfolgte die Aspiration des Sekrets mittels eines Schlauches, der einerseits mit dem Munde des Operateurs, andererseits mit dem proximalen Ende des Kapillarröhrchens in Verbindung stand. Zwischen Schlauch und

1) Müller, R., Bakterienbefunde im Mittelohreiter. (Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. LXIX. p. 137.)

2) Ellett, E. C., Zur Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. (Journ. of Eye, Ear and Throat Diseases. Baltimore 1903. Juli-August. Ref. in Intern. Centralbl. f. Ohrenheilk. Bd. II. 1904. p. 345.)

3) Müller, R., l. c.

Kapillare wurde eine mit angeblasener Kugel versehene Glasröhre eingeschaltet, die an ihren beiden Enden mit Watte verstopft war, um einen eventuellen Uebertritt des aspirierten Sekrets in den Schlauch zu verhindern.

Die Vorzüge dieser Methode liegen klar auf der Hand. Auch wenn das Sekret nur spärlich Mikroorganismen enthält oder solche, die ihre Wachstums- und Entwicklungsfähigkeit bereits zum Teil eingebüßt haben, so ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Kulturergebnisses bei Verwendung eines so reichlichen Materials sehr groß, jedenfalls unvergleichlich größer, als wenn nur die geringe Menge einer Oese zu Gebote steht. Die Frage, ob Reinkultur oder Mischkultur vorliegt, kann viel präziser entschieden, das Mengenverhältnis verschiedener Bakterienarten genauer festgestellt, eine etwaige Verunreinigung ohne Schwierigkeit erkannt werden. Mit Rücksicht auf diesen letzten Punkt konnte um so mehr von einer vorherigen Sterilisierung des äußeren Gehörganges abgesehen werden, welche auf jeden Fall Nachteile hat, während ihr positiver Nutzen sowieso mehr wie zweifelhaft erscheint. Wie leistungsfähig auch in dieser Beziehung die Methode ist, möge durch folgenden Fall illustriert werden. Bei einem Patienten war im Anschluß an eine Bougierung artefiziell ein intralamellärer Trommelfellabsceß entstanden; die nach Incision erfolgte Abimpfung mittels einer Kapillare lieferte einige Tropfen Sekret, dessen Kultur auf Blutagar völlig steril blieb.

Bei einer Reihe von Fällen stammte das Material aus dem operativ eröffneten Warzenfortsatz. Hier geschah die Entnahme mittels eines sterilen Wattetupfers.

Außer Glycerinagar benutzte ich, um auch schwer kultivierbare Arten nicht zu übersehen, in jedem Fall Blutagarmischplatten [Schottmüller¹⁾]. Ich ging so vor, daß ich den Inhalt der mit Sekret angefüllten Kapillarröhrchen mittels eines eingeschobenen, dünn ausgezogenen Glasröhrchens auf eine erstarrte Glycerinagarplatte bis auf einen kleinen Rest ausblies; der im Röhrchen verbleibende Rest — das bei der Entnahme zuerst aspirierte Sekret, bei dem am ehesten eine Verunreinigung aus dem äußeren Gehörgang oder der Trommelfelloberfläche zu befürchten war — diente zur Anfertigung mindestens zweier Objektträgerausstrichpräparate, die mit Fuchsin und nach Gram gefärbt wurden.

Zur Impfung der beschickten Platte wurde das Material mittels eines rechtwinkelig abgebogenen Glasspatels — analog dem Austreichen des Stuhles auf den Typhusnährböden — über die ganze Oberfläche der Platte gleichmäßig verteilt und mit demselben Spatel dann eine Blutagarmischplatte ausgestrichen. Dieses Verfahren hat den großen Vorteil, daß man bei Oberflächenaussaat durchweg isolierte Kolonien bekommt, die schon nach 24 Stunden weiter verarbeitet werden können. Vor allem entwickeln sich, wie ich oft beobachtete, um so mehr Keime, in je dünnerer Schicht der Eiter ausgestrichen war, je weniger also die eventuell im Eiter befindlichen wachstumshemmenden Stoffwechselprodukte der Bakterien zur Wirkung kommen konnten. Besonders gute Dienste leistete der Blutagar, auf dem empfindliche Organismen sehr gut gediehen, auch in Fällen, in denen der gewöhnliche Glycerinagar versagte.

1) Schottmüller, H., Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar. (Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 849; 909.)

Zur Bestimmung der Virulenz war stets auch das Tierexperiment nötig, da die Angaben der otiatrisch-bakteriologischen Literatur über die Pathogenität der einzelnen Erreger sehr variieren. Die in Reinkultur gezüchtete Bakterienart wurde als 24-stündige Bouillonkultur jeweils in der Menge von 0,3 ccm einer weißen Maus intraperitoneal injiziert; nur bei Pseudodiphtheriebacillen kam in der herkömmlichen Weise die subkutane Impfung eines Meerschweinchens mit 2 ccm 48-stündiger Bouillonkultur zur Anwendung. Die eingegangenen Tiere wurden seziiert, aus den inneren Organen Ausstriche angefertigt und aus dem Herzblut regelmäßige Kulturen angelegt.

2. Ergebnisse der Untersuchungen.

Meine Untersuchungen erstreckten sich auf 57 Fälle von Otitis media acuta bei 52 Patienten. Um nicht durch unnötige Wiederholungen zu ermüden, beabsichtige ich nicht, jeden Fall einzeln ausführlich darzustellen, sondern werde, soweit es angängig ist, nur summarisch berichten; wer sich für die einzelnen Fälle interessiert, findet die notwendigsten Angaben in präziser Kürze in der tabellarischen Uebersicht, auf die ich hiermit verweise.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, befanden sich unter den 57 überhaupt untersuchten Erkrankungsfällen 5 Otitiden bei 4 Personen, die tuberkulös waren; aus diesem Grunde füge ich diese 5 Beobachtungen nur anhangsweise bei. Von den darnach verbleibenden 52 Otitiden bei 48 Patienten erwies sich in 9 Ohren bei 8 Personen das Sekret als steril; wie aus der Tabelle ersichtlich, handelte es sich hier um typische Tubenkatarrhe oder um äußerst leicht verlaufende Otitiden, die klinisch den reinen Tubenerkrankungen näher standen als den eigentlichen Otitiden. Ich muß es dahingestellt sein lassen, ob in allen diesen Fällen das Exsudat als tatsächlich keimfrei gelten durfte. Zweimal nämlich (No. 46, No. 50) war die Menge des gewonnenen Sekrets äußerst spärlich, einmal (No. 47) wurde das zur Anästhesierung eingetropfte Anilinoil gleichzeitig mitaspiriert; hier kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß etwa vorhandene Mikroorganismen dem Nachweis entgangen waren. Bei den übrigen 6 Fällen allerdings wüßte ich keinen Grund, die Keimfreiheit des Sekrets in Frage zu stellen.

Nach Abzug dieser Fälle bleiben demnach 43 akute Mittelohrentzündungen mit keimhaltigem Sekret bei 40 Patienten.

Folgende Mikroorganismen wurden gefunden: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mucosus*, ein mir unbekannter, dem *Streptococcus mucosus* nahestehender, schwerzüchtbarer Kapselstreptococcus, *Streptococcus lanceolatus*, *Micrococcus pyogenes aureus*, *citreus* und *albus*, *Micrococcus candicans*, *Sarcina flava*, *Bacterium coli*, *Bacterium lactis aërogenes*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, Hefe.

Ist schon die Menge der verschiedenen Organismen keine sehr große, so schmilzt die Zahl ganz erheblich zusammen, wenn man alle Bakterien ausschaltet, die nur selten auf den Platten erschienen und lediglich die in Rechnung zieht, die in der Mehrzahl der Fälle und hier wieder in der Regel in Reinkultur auftraten. Der Organismus, den ich weitaus am häufigsten gefunden habe, ist der *Streptococcus pyogenes*. In großem Abstand folgt dann in der Häufigkeitsskala der *Streptococcus lanceolatus*, der Strepto-

coccus mucosus und der *Micrococcus pyogenes*. Die anderen Arten von Organismen traten ganz zurück.

Der *Streptococcus pyogenes* fand sich bei 25 Otitiden (23 Patienten) und zwar 20mal in Reinkultur, 4 bzw. 5mal zusammen mit *Micrococcus pyogenes*. 1mal mit *Pseudodiphtheriebacillen*. Der *Streptococcus lanceolatus* trat 8mal auf (7 Patienten), 6mal in Reinkultur, darunter bei einem Fall (No. 39) aus dem Ohr gemeinsam mit *Streptococcus pyogenes*, während der Warzenfortsatz nur *Pneumokokken* enthielt, 1mal zusammen mit *Staphylokokken*, 1mal mit *Bacterium coli*. Den *Streptococcus mucosus* (zuzüglich des 1mal beobachteten, dem *Mucosus* sehr nahestehenden Kapsel-*Streptococcus*) wies das Sekret von 6 Otitiden (6 Patienten) auf, 3mal in Reinkultur, 2mal mit *Staphylokokken*, 1mal mit *Bacterium coli*, *Bacterium lactis aërogenes* und *Pseudodiphtheriebacillen*. *Micrococcus pyogenes* war in 4 Fällen (4 Patienten) als alleiniger Eitererreger vorhanden, 2mal in Reinkultur, 1mal mit *Micrococcus candidans*, 1mal mit *Pseudodiphtheriebacillen*.

Das Prozentverhältnis der jeweils als Hauptbefund erhobenen Organismen ist unter Zugrundelegung der 43 keimhaltigen akuten Mittelohrentzündungen folgendes: *Streptococcus pyogenes* 58,14 Proz., *Streptococcus lanceolatus* 18,61 Proz., *Streptococcus mucosus* 13,95 Proz., *Micrococcus pyogenes* 9,30 Proz. Sehr häufig traten diese Organismen nicht nur als Hauptbefund, sondern auch als alleinige Erreger überhaupt auf: 70 Proz. der keimhaltigen Ergüsse enthielten mikroskopisch und kulturell Reinkulturen.

Wie sich die prozentuale Häufigkeit der einzelnen jeweils als Hauptbefund erhobenen Bakterienarten bei meinem Materiale auf die verschiedenen Lebensdezennien verteilt, habe ich in folgender Tabelle zusammengestellt:

Häufigkeit der einzelnen Erreger in den verschiedenen Altersklassen.

Das Sekret enthält	0—10 Jahre	11—20 Jahre	21—30 Jahre	31—40 Jahre	41—50 Jahre
<i>Streptococcus pyogenes</i>	30,4 Proz.	30,4 Proz.	26,1 Proz.	4,4 Proz.	8,7 Proz.
<i>Streptococcus mucosus</i>	—	—	33,3 „	33,3 „	33,3 „
<i>Streptococcus lanceolatus</i>	85,7 Proz.	—	14,3 „	—	—
<i>Micrococcus pyogenes</i>	75,0 „	—	25,0 „	—	—

Wir sehen, daß Streptokokkenotitiden in jedem Alter zur Beobachtung kamen; *Streptococcus lanceolatus* und *Micrococcus pyogenes* fanden sich vorzugsweise bei jugendlichen Individuen, namentlich des ersten Dezenniums; die Otitis mit *Streptococcus mucosus* dagegen war mehr eine Erkrankung der mittleren Jahre, das Durchschnittsalter der Betroffenen war 35 Jahre. Weitgehende Schlüsse lassen sich natürlich aus der einen Beobachtungsreihe nicht ziehen.

Vergleichen wir diese Bakterien mit den im normalen äußeren Gehörgang vorgefundenen, so ergibt sich die wichtige Tatsache, daß gerade die am häufigsten gefundenen, die Bakterien aus der Gruppe der Kettenkokken, nur im kranken Mittelohr vorkommen, nie aber im gesunden äußeren Gehörgang. Wir müssen ja immer im Auge behalten, daß bei der Entnahme des Materials aus der Paracentese- bzw. Per-

forationsöffnung die Möglichkeit einer Verunreinigung der Probe durch Keime des äußeren Gehörganges dann und wann vorliegen kann. Die Kenntnis dieser, in einem besonderen Abschnitt besprochenen Bakterienflora hat mir nun erlaubt, besonders mit Rücksicht auf die Kontrolle des Ausstrichpräparates und das numerische Verhalten auf den Platten, folgende Organismen als Verunreinigung in allen Fällen ohne weiteres auszuschließen: *Micrococcus candicans*, *Sarcinen*, Hefe, *Pseudodiphtheriebacillen*, welche letztere jedoch in manchen Sekreten auch mikroskopisch nachweisbar waren, also in diesen Fällen aus dem erkrankten Mittelohr stammten.

Nicht ganz so einfach liegen die Verhältnisse beim *Micrococcus pyogenes*, den ich besonders in der weißen Varietät ziemlich häufig im äußeren Gehörgang vorfand. Leicht ist die Entscheidung, wenn der Organismus in Reinkultur auftritt und das Ausstrichpräparat Mikrokokken, vielleicht sogar innerhalb von Leukocyten, reichlich aufweist. Aber auch bei Mischkulturen ließ die Kongruenz zwischen Kultur und Ausstrichpräparat, soweit in diesem überhaupt Mikrokokken mit Sicherheit diagnostiziert werden können, darauf schließen, daß die Staphylokokken dem Mittelohreiter entstammten; vor allem gilt dies für die Varietät der *Aurei*, die ich im äußeren Gehörgang nur ganz ausnahmsweise und dabei völlig avirulent vorfand, während die aus Otitiden gezüchteten *Aurei* fast durchweg pathogen, oft sogar sehr hochgradig, wirkten. Am schwersten zu beurteilen ist die Frage der Herkunft der Staphylokokken in jenen Fällen, bei denen sich neben virulenten anderen Eiterregern weiße, nicht virulente Staphylokokken vorfinden, die ja häufig Bewohner des normalen äußeren Gehörganges sind.

Mag es aber auch ausnahmsweise unklar bleiben, ob die Staphylokokken im Ohreiter gewesen sind oder nicht — das ist jedenfalls sicher, eine komplizierende Bedeutung konnte ihrer Anwesenheit in Mischkulturen bei meinen Untersuchungen vom bakteriologischen Standpunkte niemals zugeschrieben werden. In allen beobachteten Fällen stand der *Micrococcus pyogenes* numerisch durchweg weit hinter den gleichzeitig vorhandenen Kettenkokken zurück; dieses Verhalten war gerade bei der gleichmäßig verteilten Oberflächenaussaat auf Platten sehr augenfällig. Wenn man zudem bedenkt, daß *Streptococcus pyogenes*, *mucosus*, *lanceolatus* alles sehr labile Organismen sind, so daß oft nur ein Bruchteil der tatsächlich vorhandenen Keime auf unseren Nährböden auch wirklich zu Kolonien auswächst, dann darf man zweifellos die Anschauung um so mehr festhalten, daß auch in den Mischkulturen den Kettenkokken die Hauptbedeutung zukommt. Zu demselben Schlusse drängen die Untersuchungsergebnisse von Mastoiditiden. Bei allen Fällen nämlich bot das aus dem Warzenfortsatz gewonnene Material das Bild einer bakteriologischen Reinkultur dar, auch in jenen Fällen (No. 14, 29, 39), in denen das aus der Paukenhöhle stammende Sekret mehrere Organismen aufwies hatte. Wurde schon bei der Mehrzahl der Otitiden überhaupt die Reinkultur eines einzigen Erregers gefunden, so scheint demnach auch bei den Mischkulturen in der Regel nur einem Organismus, den Kettenkokken, die Hauptbedeutung zuzukommen, während die begleitenden Staphylokokken und andere Mikroorganismen lediglich eine Nebenrolle spielen.

Man könnte a priori erwarten und hat es auch schon vielfach ausgesprochen, Mischkulturen seien besonders häufig, wohl gar stets, darauf

zurückzuführen, daß die Abimpfung aus einer schon bestehenden Perforationsöffnung geschehen sei, also bereits Zustände eingetreten seien, die das ursprüngliche Bild der Bakterienflora des Sekrets möglicherweise getrübt hätten. Aus diesem Gedankengang heraus wurde die Forderung gestellt, nur aus der frischen Paracenteseöffnung Material zu entnehmen. So berechtigt dieser Standpunkt an sich ist, so läßt sich dieser Modus doch aus äußeren Gründen nicht immer durchführen. In der Wirklichkeit sind nun die Unterschiede gar nicht so groß! Ich habe die Ergebnisse meiner Untersuchungen, nach diesem Gesichtspunkte geordnet, in folgender Tabelle dargestellt:

		Abimpfung aus		
		Perforations- öffnung	Paracentese	Warzenfortsatz
Streptococcus pyogenes	Reinkultur	6	7	11
	Mischkultur	4	4	—
Streptococcus mucosus	Reinkultur	—	2	3
	Mischkultur	—	3	—
Streptococcus lanceolatus	Reinkultur	1	3	2
	Mischkultur	1	1	—
Micrococcus pyogenes	Reinkultur	—	2	—
	Mischkultur	1	1	—
Summe aller Reinkulturen		7	14	16
Summe aller Mischkulturen		6	9	—

Es zeigt sich, daß bei Abimpfung aus der frischen Paracentese 60,8 Proz. Reinkulturen, bei Entnahme aus der Perforationsöffnung 53,8 Proz. Reinkulturen erzielt wurden. Bei diesen Zahlen ist der Begriff „Mischkultur“ streng bakteriologisch gefaßt; rechnet man bei den Mischkulturen die sicher aus dem äußeren Gehörgang stammenden Organismen ab, dann erhält man folgende Zahlen: Abimpfung aus der frischen Paracentese ergab 69,5 Proz. Reinkulturen, Entnahme aus der Perforationsöffnung 69,2 Proz. Reinkulturen.

Bemerkenswert ist weiterhin, daß die Dauer der Erkrankung auf die Zahl der Bakterienarten im Eiter keinen gesetzmäßigen Einfluß erkennen läßt. Otitiden, die nur wenige Tage, sogar nur 1 Tag gedauert hatten (No. 22), ergaben, bei der sofort nach der Paracentese des Trommelfells vorgenommenen bakteriologischen Untersuchung des Sekrets, das Vorhandensein einer Mischkultur. Andererseits weist mein Material Fälle auf, bei denen noch nach mehreren Wochen durch Paracentese, ja sogar aus der 3 Wochen bestehenden Perforationsöffnung (No. 11) gewonnenes Sekret mikroskopisch und kulturell die Reinkultur eines einzigen Erregers enthielt.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen, daß bei einem gewissen Prozentsatz der akuten Otitiden mikroskopisch und kulturell Mischkulturen bei Abimpfungen aus der Paukenhöhle erzielt wurden, einerlei, ob die Entnahme aus der schon bestehenden Perforationsöffnung oder unmittelbar nach der Paracentese geschah, ob die Erkrankung lange oder nur kurz bestanden hatte, wird man, wie ich glaube, nur so deuten können, daß bei manchen Otitiden das Mittelohr eine oder mehrere Arten von Mikroorganismen enthält, die zu dem eigentlichen Erreger bald früher, bald später — vermutlich durch die Tube — ihren Weg gefunden haben.

(Forta. folgt.)

Nachdruck verboten.

Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires).

4^e Mémoire.

La Syphilis.

Par le Dr. F. J. Bosc, Professeur à l'Université de Montpellier.

Avec 17 figures.

(Fortsetzung.)

Il y a donc une ressemblance étroite entre les lésions de la méningo-encéphalite de la syphilis héréditaire, celles de la méningo-encéphalite qui accompagne parfois la syphilis cérébrale scléro-gommeuse et de la méningo-encéphalite de la paralysie générale. Toutes ces lésions diffuses et ulcéreuses présentent des caractères généraux de structure et d'évolution qui sont ceux des lésions syphilitiques, y compris les gommès. Les auteurs concluent en général à la non-identité des lésions de la syphilis cérébrale et de la paralysie générale parce qu'il n'existerait d'après eux aucune ressemblance entre les lésions gommeuses et celles de la paralysie générale. Mais ils n'arrivent à cette conclusion que parce qu'ils ne considèrent dans la gomme que sa phase de nécrose caséiforme tandis que l'étude des lésions qui précèdent la dégénérescence gommeuse montrent que ces lésions sont celles de tout syphilome et en particulier pour le cerveau où les lésions qui précèdent la transformation gommeuse (leur limitation nodulaire et leur intensité réservées) sont exactement semblables à celles de la méningo-encéphalite syphilitique diffuse qui parfois les avoisine et celles-ci aux lésions de la paralysie générale. Les lésions de la méningo-encéphalite syphilitique et celles de la paralysie générale sont en effet absolument superposables: mêmes caractères macroscopiques, même néoformation cellulaire tendant à se substituer au tissu cérébral, avec résorption consécutive atténuée par l'évolution fibroblastique périvasculaire et par la faible intensité du processus qui, n'étant pas nodulaire, mais diffus et discret, n'a pas détruite la totalité de la substance nerveuse.

Les lésions de la paralysie générale peuvent donc présenter les caractères précis du syphilome, mais d'un syphilome (généralisé par voie vasculaire), diffus et relativement discret (en raison sans doute d'un virus peu abondant ou atténué), évolution fibroblastique précoce associée à des lésions dégénératives disséminées, caractères qui expliquent l'insidiosité de la maladie et l'inefficacité d'un traitement spécifique trop tardif lorsque celle-ci peut être diagnostiquée.

d) Lésions du sang. Le sang est altéré dans la syphilis à partir de la pénétration du virus dans le sang; de nombreux auteurs, en particulier Zeleneff, ont constaté une leucocytose avec hyperglobulie dès le 20^e jour après le chancre, suivie bientôt d'oligochromie et d'hypoglobulie avec progression de la leucocytose. Plus la syphilis est maligne et plus sera prononcée la lésion du milieu sanguin, mais les résultats demeurent assez contradictoires pour ce qui regarde la leucocytose. Des recherches personnelles minutieuses nous ont conduit à une formule

hémoleucocytaire (34) qui, d'après les services qu'elle nous a rendus, paraît bien constituer la réaction spécifique du milieu sanguin.

Cette formule est identique pour toutes les périodes de la syphilis en activité, vers la fin du chancre, pendant l'exanthème et dans les formes sérieuses de la syphilis dite tertiaire, plus la syphilis est maligne et plus la réaction caractéristique est prononcée et nous avons obtenu la plus accusée dans un cas de syphilis dite tertiaire maligne.

Les renseignements fournis par les éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles et les mastzellen sont contingents: l'hyperéosinophilie peut exister dès le début de l'exanthème aigu et dans le cours de l'éruption gommeuse, mais il peut se produire également de l'hypoéosinophilie et d'autre part, l'hyperéosinophilie n'est pas en rapport avec les poussées éruptives car nous avons noté de l'hypoéosinophilie avec une éruption dite secondaire abondante. Une polynucléose neutrophile légère existe dans beaucoup de cas de syphilis du cycle aigu, rarement dans la syphilis dite tertiaire en activité; dans un cas de syphilis tertiaire maligne le nombre des polynucléaires était manifestement diminué (60 %); la polynucléose la plus forte n'a jamais dépassé 70 à 73 %, et nous l'avons constatée dans des syphilis du cycle aigu. Les mastzellen sont rares. Signalons en outre des hématies nucléées et l'existence de très rares myélocytes. C'est surtout l'étude des mononucléaires qui nous fournira les caractères typiques de la formule. Le chiffre total des mononucléaires accuse une hypermononucléose allant jusqu'à 39 % et qui est indépendante des périodes de la maladie; elle n'est pas absolument constante, il est vrai, mais d'après nos observations son existence constitue un signe de malignité et d'autant plus grand qu'elle est plus accusée. C'est la proportion des divers mononucléaires qui constitue le caractère le plus spécifique de la réaction: les mononucléaires moyens et grands prédominent de beaucoup sur les lymphocytes, avec augmentation très considérable des grands mononucléaires. En outre il est très difficile en raison des formes intermédiaires nombreuses de faire la numération séparée des grands lymphocytes et des moyens mononucléaires de même que celle de ces derniers comparativement aux grands mononucléaires, d'où nécessité de réunir les grands lymphocytes, les moyens et grands mononucléaires et c'est la chiffre élevé de ce groupe, 26 à 32 %, en même temps que l'existence des formes de transition insensibles, et le nombre élevé de grands mononucléaires qui frappe dès que l'on examine du sang de syphilitique et cette hypermononucléose qualitative est assez prononcée pour laisser penser à la syphilis.

Uniformité des lésions syphilitiques. Origine et évolution des éléments cellulaires.

Depuis longtemps, un certain nombre d'auteurs avaient été frappés par la ressemblance de structure qui existe entre toutes les néoformations syphilitiques. Pour Cornil et Ranvier, il n'y a pas de distinction histologique précise entre le chancre et la gomme du début, et Wagner affirme que l'altération anatomique qui constitue le chancre se reproduit identiquement dans toutes les lésions de la syphilis. Mauriac et plus récemment v. Düring arrivent aux mêmes conclusions: les différences microscopiques des diverses efflorescences ne peuvent pas nous conduire à une classification; les lésions anatomiques sont partout les mêmes, et les formes le plus nettement tertiaires ont la structure anatomique de la papule. Toutes nos recherches, exposées dans le chapitre Anatomie pathologique de ce travail, démontrent d'une façon péremptoire que la structure et l'évolution générales sont identiques pour toutes les néoformations syphilitiques, quelle que soit leur apparence morphologique. Toutes les lésions partent d'un même processus histologique initial et les différences consécutives tiennent non à une différence dans l'évolution générale de ces lésions, ni dans la nature des éléments qui les composent, mais uniquement dans une modalité évolutive variable de chacun de ces éléments.

Ainsi le chancre, la papule, la gomme sont formés, par une prolifération cellulaire identique de type embryonnaire, qui se substitue entièrement au tissu préexistant et

qui évolue, avec les mêmes périodes d'induration, de ramollissement, de résolution spontanée et de réparation. Pendant toute la période d'accroissement, ces cellules de nouvelle formation excitées par un virus actif subiront une prolifération rapide de façon à conserver une structure de type embryonnaire, à cellules succulentes (induration succulente), ou bien, sous l'influence d'un virus atténué en agissant à distance, elles pourront évoluer, une partie tout au moins, vers le type conjonctif adulte et constituer des fibroblastes (induration ligneuse). Ces différences dans les cellules de la néoformation à son stade d'accroissement se feront sentir nécessairement sur les périodes consécutives du syphilome, non pour transformer son évolution générale qui se marquera toujours par les mêmes périodes de ramollissement, de résolution et de cicatrice, mais pour en modifier certaines conditions. C'est ainsi que dans un syphilome, formé de cellules succulentes hypertrophiées celles-ci, au moment de la résolution, subiront toutes une plasmolyse et une transformation vésiculeuse qui aboutit à une dégénérescence granulo-aqueuse de sorte que l'élimination en est facile et totale; seules les cellules embryonnaires périphériques non atteintes évolueront vers le type conjonctif adulte, c'est-à-dire se transformeront en fibroblastes et enfin en tissu scléreux. Au contraire le syphilome qui, à sa période de progression, a vu une partie de ses cellules évoluer vers le type fibroblastique, aura une résolution d'autant plus lente que les cellules moins atteintes par le virus auront pu évoluer vers un type plus fibreux et plus résistant. Une partie même de ces cellules ne dégénérera pas et constituera une sorte de cicatrisation anticipée sous forme de nodules fibreux longs à disparaître. Il en est exactement de même pour la papule et la gomme. La gomme, en effet, peut se résorber spontanément ou s'évacuer au dehors après ramollissement, ou encore garder une consistance fibreuse et persister longtemps dans les tissus.

Mais ainsi que je l'ai montré dans tout le chapitre Anatomie pathologique, la différence ne porte pas seulement sur l'étape où s'arrête la cellule conjonctive du syphilome à la période d'accroissement et sur son degré de résistance à une dégénérescence granulo-aqueuse, mais il faut compter encore avec la qualité de la dégénérescence. Le virus peut en effet, ici comme dans la variole, agir avec une telle intensité sur les cellules de la néoformation à la fin de la période d'accroissement, qu'au lieu de déterminer une dégénérescence granulo-aqueuse très progressive sur des cellules arrivées à leur hypertrophie claire maxima, il provoque la formation d'une dégénérescence diphthéroïde qui tue brutalement les cellules. Dans le cas où cette dégénérescence se produit sur une néoformation syphilitique succulente, l'évolution aboutira rapidement à la formation d'une bouillie susceptible de s'évacuer au dehors ou de se résorber. Si les cellules de la néoformation ont déjà subi une transformation fibroblastique, la marche du processus dégénératif sera en rapport avec le degré de résistance des éléments cellulaires: les cellules les plus lésées subiront un processus lent de transformation granulo-graisseuse, d'autres feront retour vers un tissu conjonctif adulte de façon à constituer un nodule scléreux de longue durée. Les syphilomes qui subissent ce processus de dégénérescence diphthéroïde, massive, ont reçu le nom de gomme. L'endo-vascularite oblitérante ne gouverne pas ce processus mais elle l'accompagne, au même titre d'ailleurs que la thrombose vasculaire dans la dégénérescence granulo-aqueuse, au niveau des bords de l'ulcération. Ces considérations s'appliquent non seulement au syphilome nodulaire, mais également au syphilome diffus avec cette différence que tandis que le premier se substitue totalement au tissu primordial et subit une résorption totale, le second ne forme qu'une infiltration plus discrète et dont l'évolution se marque par un mélange de lésions dégénératives et sclérosantes avec résorption partielle du tissu. Les deux formes du syphilome peuvent être associées dans un même organe comme dans le cerveau où des lésions gommeuses sont parfois accompagnées d'une méningo-encéphalite diffuse ou bien le syphilome diffus peut exister seul, comme dans la paralysie générale.

L'évolution générale de la lésion est la résultante de l'évolution des lésions des cellules qui la composent. Qu'il s'agisse de cellules épithéliales ou de cellules conjonctives, chacune présentera d'abord un stade d'excitation nutritive avec prolifération et hypertrophie sombre puis claire et un stade de plasmolyse avec désagrégation, ces stades correspondant bien aux périodes d'hyperplasie avec induration, puis de résolution spontanée du syphilome. Suivant le mode d'action du virus sur chaque élément cellulaire, les cellules évolueront avec les caractères de cellules succulentes ou de fibroblastes et leur résolution, plus difficile pour ces derniers, pourra se faire suivant un processus de dégénérescence granulo-aqueuse progressive ou dégénérescence diphthéroïde plus ou moins brutale. Ces processus pourront se combiner diversement de façon à donner naissance aux aspects variables des néoformations syphilitiques.

La néoplasie syphilitique est donc une. Le chancre, la papule, la gomme, la lésion diffuse ne constituent pas des formations de nature spéciale; ils ne devraient donc pas être désignés sous des noms qui les individualisent. Toute néoplasie syphi-

litique devrait porter le nom générique de syphilome auquel on ajouterait un qualificatif indiquant la particularité de son évolution: syphilome primitif ligneux, syphilome éruptif papuleux, syphilome à dégénérescence gommeuse, syphilome diffus de l'écorce cérébrale etc.

Origine. Les cellules qui constituent la néoformation conjonctive, présentent des aspects très variables en raison même de la diversité du mode d'action du virus: cellules à prolongements multiples, cellules fusiformes, cellules allongées, plasmazellen, cellules plasmatiques colossales, cellules embryonnaires, grandes cellules finement granuleuses ... etc. Chacune de ces cellules a-t-elle une origine différente?

Notre étude histologique nous a montré que les cellules à prolongements multiples, les cellules fusiformes et les cellules allongées présentent tous les intermédiaires qui les réunissent en un même groupe, de sorte qu'elles doivent procéder d'un même élément conjonctif. L'étude de la périphérie des nodules syphilitiques du derme, montre, comme nous l'avons déjà exposé, que ces cellules dérivent de la prolifération des cellules conjonctives fixes des espaces interstiels. On voit en effet les cellules normales de ces espaces s'hypertrophier, puis se multiplier souvent par karyokinèse et former de nouvelles cellules à prolongements multiples; ces dernières prolifèrent encore plus activement et donnent naissance à des cellules allongées, ovales qui peuvent évoluer vers la cellule fusiforme ou qui, continuant à se diviser rapidement, donnent naissance à des cellules de petite taille à gros noyau dont la plupart prennent aussitôt le type des plasmazellen de Unna. Lorsque le foyer syphilitique est constitué, les cellules de la masse continuent à se diviser et peuvent donner naissance à des cellules de même type: les plasmazellen par exemple produiront des plasmazellen par division karyokinétique. Dans une formation syphilitique en évolution il y a donc lieu de considérer la multiplication qui s'accomplit dans sa masse et celle qui se fait à sa périphérie aux dépens de cellules susceptibles d'évoluer vers les types les plus divers. C'est ainsi que la cellule conjonctive fixe des espaces lymphatiques pourra donner naissance à des cellules à prolongements multiples à des cellules fusiformes, à des plasmazellen. C'est donc dire, qu'à notre avis, les plasmazellen tirent leur origine des cellules fixes du tissu conjonctif. Lorsqu'on étudie en effet de très près les proliférations cellulaires des espaces interstitiels on constate que les cellules étoilées à multiplication intense donnent naissance à des cellules à fines pointes mais dépourvues de prolongement et plus ou moins allongées et c'est la division de ces dernières qui produit les plasmazellen. c'est-à-dire des cellules embryonnaires d'aspect amiboïde, à protoplasma succulent et à noyau excentrique. Et cette origine n'est pas applicable seulement aux lésions syphilitiques cutanées mais aux lésions des organes et en particulier du cerveau. Dans la méningo-encéphalite syphilitique (avec gomme, ou sans gomme comme dans la paralysie générale) la néoformation syphilitique et en particulier les plasmazellen, est formée aussi tout entière aux dépens des cellules fixes de la substance nerveuse. Les plasmazellen, par l'ensemble de leurs caractères, laissent penser d'abord à des leucocytes mais en outre de l'étude de leur origine, l'examen du processus de réparation, nous entraîne à admettre leur nature conjonctive fixe. L'on peut suivre, en effet, la transformation de la plasmazellen en fibroblaste: les petites pointes s'allongent en prolongements tandis que le spongioplasme s'épaissit, devient fibrillaire et finit par se transformer en fibre conjonctive. Il faut donc admettre que la cellule conjonctive fixe en prolifération active peut s'isoler, perdre toute ramification, et présenter un aspect amiboïde qui permet de la confondre avec un leucocyte. La plasmazelle serait dès lors une cellule conjonctive fixe qui se serait mobilisée. Mais cette mobilisation ne saurait s'exercer comme celle des leucocytes et de fait la plasmazelle ne paraît pas se mobiliser à distance mais présenter sur place les mouvements pseudopodiques de son protoplasma. Nous verrons que l'amiboïsme des plasmazellen est en rapport avec des qualités phagocytiques sur lesquelles nous reviendrons. Toutes les cellules de la néoformation conjonctive du syphilome, y compris les plasmazellen, tirent donc leur origine de la cellule fixe du tissu conjonctif.

Les cellules géantes tirent également leur origine des cellules conjonctives fixes. Ce sont surtout les cellules à prolongements multiples, les grandes cellules syphilitiques, qui s'hypertrophient très fortement, renferment plusieurs noyaux et constituent des cellules épithélioïdes et parfois des cellules géantes volumineuses, à noyaux périphériques et à pointes multiples, au même titre que les cellules géantes de la tuberculose. Lorsque les cellules géantes se produisent aux dépens d'une cellule ayant déjà abouti au type de plasmazellen, elles sont plus petites et de forme plus arrondie.

Les cellules épithéliales peuvent elles aussi se transformer en cellules épithélioïdes ou même géantes et ces cellules géantes d'origine nettement épithéliale doivent être considérées comme fréquentes dans toutes les formations bryocytiques et en particulier dans la vaccine, la variole et le cancer épithélial. Dans la variole les cellules géantes formées aux dépens des cellules malpighiennes peuvent devenir colossales et nous en avons bien étudié le mode de formation (46) de même que dans la vaccine. Dans la syphilis une cellule malpighienne arrivée au stade d'hypertrophie claire présente deux et trois noyaux volumineux et peut en s'hypertrophiant encore renfermer 4 et 5 noyaux vésiculeux dans un protoplasma granuleux.

Les leucocytes sont rares dans la néoformation syphilitique en voie d'accroissement, c'est-à-dire pure; on ne trouve que quelques lymphocytes dans les vaisseaux et de grands mononucléaires dans les vaisseaux et dans les espaces intercellulaires. Et encore ces figures cellulaires volumineuses à protoplasma très finement granuleux que nous avons considérées comme de grands mononucléaires, en raison de l'existence de formes semblables dans la lumière de vaisseaux lymphatiques, trouvent elles parfois aussi leur origine dans le tissu conjonctif fixe.

Les cellules vasculaires prolifèrent également avec un très grande activité pour donner naissance, dans tous les syphilomes, à des vaisseaux de nouvelle formation très nombreux qui traversent dans tous les sens la nappe cellulaire néoplasique. Comme cette prolifération de capillaires va avec une endocapillarite des vaisseaux préexistants à tendance oblitérante, qui aboutit à la fragmentation et à la disparition partielle de les derniers, il en résulte que dans les organes à disposition vasculaire déterminée, comme le poumon ou le foie, cette disposition disparaît, les nouveaux vaisseaux s'organisant pour les besoins de la néoformation elle-même, au même titre que dans les néoplasmes.

Aussi, en considérant l'origine de la prolifération, sa structure à la fois épithéliale et conjonctive, la disposition et l'évolution générale des formations épithéliales ou conjonctives, la nature des lésions des éléments cellulaires, l'organisation d'une vascularisation nouvelle, est on conduit à considérer le syphilome en général, non comme la résultante d'un processus phlegmasique banal mais comme une néoplasie véritable.

III.

Le virus syphilitique.

A. Propriétés générales.

Inoculation aux animaux. La gravité de l'infection syphilitique ne permet pas au clinicien de faire servir l'homme sain à son étude et jusque dans les derniers temps on ne connaissait pas avec certitude, d'animaux réceptifs pour la vérole. Metschnikoff et Roux (16) ont eu le mérite de montrer que la syphilis est inoculable, avec tous les caractères qu'elle présente chez l'homme, aux singes anthropoïdes et en particulier au chimpanzé et ces résultats ont été vérifiés en particulier par Lassar, Neisser (17). En outre de nombreuses espèces de singes inférieurs sont susceptibles de contracter la syphilis, tels le macaque et le bonnet chinois, mais elle se réduit chez ces animaux à un chancre atténué avec apparition rare d'une adénopathie secondaire. Pour l'ensemble des singes inférieurs, la statistique de Finger et Landsteiner admet 92% de résultats positifs, et Thibierge et Ravaut ont même montré que par inoculation au bord libre des paupières ou obtiendrait toujours chez le macaque elle bonnet chinois, un petit chancre dont les lésions histologiques présentent les caractères spécifiques les plus précis. Nicolle a montré la sensibilité du bonnet chinois à la syphilis et Metschnikoff et Roux celle des papions.

Chez le porc, Martineau et Adrian avaient observé des éruptions papuleuses après inoculation de virus sous la peau. H ügel et Holzhauser auraient observé en plus une hypertrophie ganglionnaire. Neisser (21), sur 18 porcs inoculés, a obtenu dans un cas, une éruption vésiculeuse et dans un autre, un exanthème papuleux circonscrit à poussées multiples sans engorgement ganglionnaire. Nous avons inoculé du sang de syphilitiques en plein exanthème à des porcs, à doses élevées et, dans un cas, j'ai observé sur le dos et le ventre, l'apparition de taches d'un rose violacé qui persistèrent longtemps. Des expériences nouvelles sont indispensables.

Piorkowsky prétend avoir inoculé la syphilis à des chevaux et au lapin; Legros et Lancereaux (1867), Bradley, Brieger et Uhlenhuth (1893) auraient obtenu des résultats positifs chez le cobaye, Auzias-Turenne chez le chat.

En somme, le chimpanzé est le seul animal qui jusqu'à maintenant soit assez sensible à la syphilis humaine pour la reproduire avec une symptomatologie suffisante.

Virulence des tissus et des humeurs. Le point d'inoculation du virus demeure seul virulent pendant un certain temps après l'inoculation: Metschnikoff et

Roux ont montré en effet que après une friction mercurielle faite au point d'introduction du virus $1^{\text{h}} \frac{1}{4}$, après l'inoculation, celle-ci demeurait sans résultat. L'expérience de ces mêmes auteurs qui, après inoculation de virus à la pointe de l'oreille du chimpanzé, font l'ablation d'une partie de l'oreille après 24 heures et ne voient rien survenir, prouve uniquement que les ganglions n'étaient pas encore pris. Mais la lymphite et l'adénopathie apparaissant 4 à 10 jours après le début du chancre, il faut admettre que le virus a gagné en quelques jours après l'inoculation les lymphatiques et les ganglions. Le chancre réel ou histologique (non visible) est donc virulent, mais la cause la plus importante de contamination est le chancre apparent surtout à sa période d'ulcération et de ramollissement. Le suc qui s'en écoule est en effet très actif comme le montre l'expérimentation chez l'homme et les animaux. La virulence doit persister jusqu'à la fin de l'élimination mais aucune expérience directe ne l'établit; toutefois l'apparition de nodules gommeux dans une cicatrice de chancre laisse penser à la persistance prolongée possible du virus dans la cicatrice. Les ganglions hypertrophiés régionaux sont virulents et ils doivent l'être dès le 8^o ou 10^o jour après l'inoculation; le virus ne met donc que quelques jours pour aller, par les lymphatiques, du chancre au ganglion de sorte que l'éradication du chancre n'empêchera pas l'évolution ultérieure de la maladie. Aucune expérience ne permet de fixer le moment de la disparition du virus des ganglions mais étant donné la résolution lente de l'adénopathie on peut se demander s'ils ne sont pas un point de conservation du virus dans les périodes de latence. Les accidents éruptifs du type aigu, dit secondaires, sont virulents et leur inoculation de l'homme à l'homme, de l'homme au chimpanzé et du chimpanzé au chimpanzé donne naissance à un chancre typique après la période d'incubation voulue.

Si l'on s'en rapportait aux notions généralement admises on serait tenté d'admettre qu'après la 4^o année la syphilis ne présente plus d'accidents contagieux: ce serait là une erreur désastreuse car des plaques muqueuses et des éruptions papuleuses peuvent produire des contaminations 10 et 20 ans après le chancre (Feulard, Fournier). Nous avons montré qu'il n'y avait pas de distinction essentielle à établir entre les éruptions papuleuses et gommeuses et en effet, contrairement à d'autres expériences, Finger et Landsteiner viennent d'établir la virulence des produits gommeux dont l'inoculation au chimpanzé a déterminé un chancre typique. D'après l'étude structurale des formations de type gommeux il paraît très vraisemblable que leur virulence est d'autant développée que l'on est plus près de leur début.

L'existence d'une éruption généralisée implique la virulence du sang circulant, tout au moins à un moment donné, les intervalles très longs qui séparent les poussées éruptives laissant penser que le virus n'est pas dans le sang d'une façon constante. En outre la quantité considérable de sang nécessaire pour inoculer la syphilis montre que le virus n'y existe qu'en petite quantité. On n'a pas, que nous sachions, recherché la virulence du sang à la période d'incubation ni à la période prééruptive, mais nous avons fait voir que le virus doit pénétrer dans le sang 25 jours environ avant l'exanthème. Les seules expériences faites chez l'homme démontrent l'existence de la virulence du sang pendant la période éruptive. Chez le chimpanzé, Neisser a obtenu une inoculation positive par injection à la peau, tandis que les inoculations souscutanées et intraveineuses ou intrapéritonéales sont demeurées sans résultat. Metschnikoff et Roux ont vu l'injection de sang de chimpanzé en pleine éruption secondaire déterminait l'apparition d'un chancre chez le macaque. Toute l'étude de la virulence du sang est à reprendre; il serait d'un grand intérêt de savoir si la virulence du sang persiste longtemps après l'éruption généralisée ou si les poussées consécutives qui n'arrivent parfois qu'au bout de 15 et 20 ans s'expliquent par la localisation du virus dans un organe profond. La syphilis héréditaire d'origine maternelle n'est pas un argument suffisant en faveur de la présence constante du virus dans le sang et de son passage dans la circulation fœtale puisque tous les enfants de cette mère ne naissent pas syphilitiques.

La salive, la sueur, les larmes, le lait ne paraissent doués de virulence qu'autant que les liquides sont chargés de produits virulents provenant des éléments éruptifs. On admet généralement la transmission de la syphilis par le sperme du père, mais il n'en existe aucune preuve. Le liquide céphalo-rachidien prélevé chez un macaque ayant eu un chancre s'est montré dépourvu de virulence (Thibierge et Ravaut).

Porte d'entrée du virus. Le virus pénètre ordinairement dans l'organisme par la voie cutanée ou muqueuse et par pénétration dans les espaces lymphatiques de sorte que les excoriations superficielles seront le plus favorables à l'entrée du virus. L'inoculation sous cutanée peut cependant produire la syphilis mais l'inoculation intrapéritonéale n'a donné que des résultats négatifs de même que l'injection intraveineuse (Neisser). La transmission de la syphilis de la mère à l'enfant est cependant en faveur de l'inoculation par la voie sanguine: elle constitue en effet une

transmission intrautérine et non réellement héréditaire dans les cas où une femme infectée après la conception transmet la syphilis au fœtus.

La porte d'entrée peut avoir une action dans les caractères de la syphilis qui en résulte; c'est ainsi que le chancre de la face peut entraîner des accidents cérébraux plus graves et en cela la syphilis qui a aussi une grande affinité pour le système nerveux, se rapproche beaucoup de la rage.

Action des agents physiques et chimiques. La chaleur a une action rapide sur le virus syphilitique. Le chauffage à 51° pendant 1 heure suffit pour enlever toute action au virus syphilitique (Metschnikoff et Roux). D'après Neisser le virus chauffé 10 et 20^m à 60° est encore actif, mais un chauffage de 30^m à 60° fait disparaître la virulence. La solution salée physiologique, après avoir agi 10^m sur le broyage de papules virulentes, fait perdre à ce dernier toute leur action nocive. La glycérine même concentrée, mélangée au virus, n'enlève rien de son pouvoir pathogène.

Filtration du virus. Le virus syphilitique n'est pas filtrable à travers les bougies Berkefeld d'après Klingmüller et Bärmann (28) qui se sont inoculés à eux-mêmes le produit de filtration obtenu après trituration d'un chancre dans l'eau salée. Metschnikoff et Roux ont repris leurs expériences en se mettant à l'abri d'une cause d'erreur due à la longueur de la préparation du filtratum: ils ont dilué le virus dans de l'humour aqueuse de mouton aussitôt tué et après filtration rapide sur bougie Berkefeld ils ont inoculé la produit de filtration au chimpanzé et cela sans résultat alors que le virus non filtré était actif. Les recherches de Casagrande et de Lucca (30) aboutissent aux mêmes conclusions.

B. L'agent figuré de la syphilis.

Doehle avait trouvé dans les raclages de chancre induré des corpuscules mobiles flagellés; Stassano a retiré du sue de ganglions syphilitiques un flagellé à double flagelle se multipliant par bourgeonnement et aboutissant un trypanosome. Bordet et Gengou avaient trouvé un spirille identique à celui que Schaudinn, vérifiant les recherches de Siegel, a trouvé l'an dernier dans les produits syphilitiques. Schaudinn et Hoffmann ont décrit un microorganisme très fin, coloré en rose pâle par le Giemsa, formé de spirales nombreuses et à extrémités effilées, et auquel ils ont donné le nom de *Spirochaete pallida* (15).

Ce nom ayant été déjà attribué par Ehreberg à un autre organisme, Vuillemin proposa (23) celui de *Spiromema* mais ce dernier avait été également employé pour désigner un flagellé (Klebs). En outre Schaudinn, par une étude plus précise, montrait que son microorganisme ne possédait pas de membrane ondulante et présentait à chaque extrémité un flagelle qui peut se dédoubler et avait un corps arrondi, caractères qui le séparent des autres spirochètes. Pour éviter toute confusion Schaudinn proposa de donner à ce microorganisme le nom de *Treponema pallidum*. La diagnose de ce parasite est la suivante actuellement: „Corps spiralé, non aplati, à section cylindrique, effilé aux extrémités; un flagelle à chaque extrémité; pas de membrane ondulante; multiplication par division longitudinale, le stade initial pouvant être marqué par la duplicité du flagelle à l'une des extrémités“ (Blanchard).

La culture de *Treponema* n'étant pas réalisée il est indispensable d'établir sa morphologie exacte de façon à pouvoir le différencier d'autres espèces spirillaires. Les caractères de coloration par le Giemsa ne sont pas absolus; nous l'avons toujours vu se colorer en rose violacé, mais Metschnikoff et Roux ont constaté que des tréponèmes d'aspect typique pourraient prendre une coloration bleuâtre. Nos recherches nous permettent en outre de penser (43, 44) qu'à côté des formes typiques il existe des formes de dégénérescence du tréponème susceptibles de prendre plus ou moins l'aspect de *Spirochaete refringens* de sorte que dans les frottis au Giemsa il semble parfois qu'il y ait association des deux formes alors que le tréponème existe seul. Avant de diagnostiquer *Spirochaete refringens* on devra se demander si on n'est pas en présence de tréponèmes en dégénérescence. C'est dans les gommès surtout que l'on trouve ces formes de dégénérescences, ou dans les syphilomes à marche rapide, et Dautreleptont et Benda les y ont également signalées.

Le *Treponema pallidum* est-il l'agent pathogène de la syphilis? Il manque, pour répondre avec certitude, la preuve de la culture pure et de l'inoculation positive avec cette dernière. Mais quoique les preuves fassent défaut par l'hématozoaire malarien et les trypanosomes, ceux-ci n'en sont pas moins considérés comme les agents

pathogènes véritables. Pour démontrer l'action pathogène de *Treponema* il est nécessaire et suffisant de montrer qu'il y a une relation constante entre lui et les lésions syphilitiques et non seulement les lésions ouvertes mais les lésions non ulcérées et profondes; que ces relations existent chez les animaux inoculés comme chez l'homme; que dans ces lésions syphilitiques, le tréponème existe à l'état de pureté et dans une abondance telle qu'elle fait penser à une véritable culture. Une preuve d'ordre secondaire sera fournie par l'inexistence d'un protozoaire identique dans toute maladie autre que la syphilis.

Or, depuis les recherches de Schaudinn et Hoffmann des vérifications, venues de tous les pays, ont montré la présence du tréponème dans les lésions syphilitiques de l'homme et l'on peut dire que cette présence est constante, la dernière statistique de Schaudinn donnant 70 succès sur 70 cas examinés.

Dans le chancre, le tréponème existe dans le suc recueilli par grattage, mais il existe aussi dans l'intérieur du chancre et non seulement au voisinage de l'ulcération mais même dans les couches profondes; on le trouve aussi dans le chancre non ulcéré et à son extrême début [Burnet et Vincent (24), Levaditi (25)]. L'examen des coupes de chancre imprégnées au nitrate d'argent en nous montrant que le tréponème peut être très rare et se localiser en un ou deux points de la néoplasie nous permet de comprendre pourquoi l'examen de frottis peut être négatif. Le suc des ganglions prélevé aseptiquement renferme le tréponème à l'état de pureté (Schaudinn et Hoffmann, Frosch). Les accidents éruptifs, dits secondaires, en renferment également: il existe dans la roséole et il est surtout abondant dans le liquide qui suinte des papules après grattage et où on peut le trouver sous forme d'amas (Bandi et Simonelli); on le rencontre aussi dans les produits de grattage des papules toutes jeunes, sèches et non ulcérées (Metschnikoff et Roux). L'épreuve du vésicatoire (Levaditi) démontre l'existence du tréponème dans les accidents secondaires car ils sont nombreux dans le liquide exsudé si le vésicatoire est appliqué sur la lésion: l'épreuve est négative pour le vésicatoire appliqué sur la peau saine, à moins qu'il n'existe en ce point une lésion réelle en incubation non encore visible à l'œil. Les plaques muqueuses buccales, anales, génitales renferment le tréponème ce qui explique la virulence de la salive et des liquides de stûtement.

On a constaté le tréponème dans différents organes au cours des efflorescences: Buschke l'a trouvé dans le foie et les reins; Schaudinn dans le sang de rate d'un syphilitique à la veille de son éruption généralisée et Buschke dans le frottis de rate d'un syphilitique.

La présence de tréponèmes dans les organes profonds laisse penser à la présence dans le sang, mais sa recherche y est difficile en raison surtout de sa rareté dans ce milieu. Bandi et Simonelli, Richard et Hundt l'ont trouvé dans le sang d'une pustule excisée et d'une tache de roséole; dans le sang circulant il a été mis en évidence par Buschke, Reckzeh, Raubitscheck, Noeggerath et Stroehelin, Nattan-Larrier, chez des syphilitiques en période d'éruption secondaire. Les coupes de lésions syphilitiques en montrant la présence de tréponèmes parfois très nombreux dans la lumière des vaisseaux, apportent une nouvelle preuve de la circulation de ces microorganismes dans le sang.

La recherche des tréponèmes dans les lésions du nouveau-né atteint de syphilis héréditaire grave et mort sans avoir respiré, réalise des conditions parfaites pour permettre d'éliminer l'objection d'une infection secondaire. Or dans le foie, le poulmon, les reins, la rate, le cerveau, les capsules surrenales, le thymus, dans le sang, le liquide ascitique (43) on trouve le tréponème à l'état de pureté et dans le foie il est tellement abondant qu'il réalise de véritables cultures. Sa présence dans la placenta, où nous ne sommes pas parvenu à le découvrir, confirme encore son rôle pathogène (27, 28). Dans les éléments de pemphigus il se propage de la profondeur vers la surface et on le constate en abondance extraordinaire dans les lésions gommeuses du foie où il forme des amas volumineux. L'absence de tréponèmes dans les gommages ordinaires montre simplement qu'il faut le chercher dans des gommages encore peu avancées et à marche aigue comme celles du foie dans la syphilis héréditaire et l'étude de celles-ci nous a permis de voir (44) en effet, que les tréponèmes réunis en masse au début de leur action sur la néoformation conjonctive, finissent par dégénérer totalement lorsque la transformation caséuse est terminée de sorte qu'il n'est pas étonnant qu'on ne le décèle plus dans les gommages anciennes. Ceci permet de comprendre pourquoi on ne constate pas le tréponème dans les gommages cérébrales, dans la méningo-encéphalite syphilitique, pas plus que dans la paralysie générale où nous l'avons cherché vainement. Il faudrait étudier, à ce point de vue, des lésions récentes et malignes. Et en effet Benda a pu découvrir un amas de tréponèmes au niveau d'un foyer d'artérite oblitérante syphilitique de la sylvienne.

L'action pathogène du tréponème est encore vérifiée par la présence de celui-ci

dans les lésions syphilitiques des animaux qu'elles soient dûes à l'inoculation de virus humain ou de virus d'un autre animal: Metschnikoff et Roux l'ont constaté en moyenne dans 70% des cas examinés. En outre, de même que dans les lésions de syphilis héréditaire, le *Treponema pallidum* existerait seul dans les lésions des animaux, sans aucune autre forme de spirochète.

Le tréponème se trouve donc dans toutes les lésions syphilitiques, dans les lésions récentes, comme souvent dans les lésions avancées, au niveau des profondes comme des superficielles, en dehors de tout processus ulcératif et quelque soit le type auquel elles appartiennent: primaire, secondaire ou tertiaire; il se trouve dans la lumière des vaisseaux et dans le sang circulant; dans les lésions profondes il peut se trouver seul et en si grande abondance que l'on se croirait en présence d'une culture pure; enfin il y a une relation étroite entre les lésions et la présence du tréponème, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

Il y a donc tout lieu de penser que *Treponema pallidum* est l'agent pathogène de la syphilis. Il est vrai que certains auteurs auraient trouvé un microorganisme identique dans des maladies autres que la syphilis: Kielemienoglou et v. Cube (26) auraient trouvé un spirochète identique au tréponème dans un cancer nécrosé, dans des abcès scrofuleux dans du pus blennorrhagique; Hoffmann et Muelzer dans un cancer ulcéré; Rizzo et Cipollina, Bertarelli, Volpino dans d'autres lésions étrangères à la syphilis, de même qu'ils y constataient des formes intermédiaires entre *Treponema* et *Spirochæta refringens*. J'ai montré (43, 44) que ces formes intermédiaires pourraient n'être que des formes de dégénérescence de *Treponema pallidum* et d'ailleurs, ainsi que le font remarquer Metschnikoff et Roux, trouverait-on dans d'autres lésions que des lésions syphilitiques des formes identiques au tréponème, le rôle étiologique de ce dernier n'en serait pas détruit pour cela. On pourrait dire seulement que dans des maladies différentes existent des formes spirillaires morphologiquement très semblables.

A côté des formes typiques à spires étroites et nombreuses du tréponème telles que nous les connaissons, il existe des formes extra-ou intracellulaires plus ou moins modifiées, correspondant surtout, mais non toujours à un processus de dégénérescence du parasite. Les formes intracellulaires constituent de véritables inclusions, le plus souvent entourées d'une zone claire, et qui peuvent être réduites à des boules ou à des granulations de volume variable. L'existence d'inclusions mises en évidence par le nitrate d'argent et qui correspondent certainement à une origine parasitaire puis qu'on les voit dériver du tréponème, doit nous faire rechercher la relation qui existe entre ces inclusions et celles que nous avons déjà signalées rapidement dans les cellules épithéliales et dans les cellules conjonctives du syphilome.

En 1898, Winkler décrit, dans les produits syphilitiques, de petits corpuscules sphériques nettement limités, entourés d'une auréole, présentant à la périphérie une sorte de tache claire divisée parfois en deux par une ligne très fine. Le volume de ces corps dépassait parfois celui d'un globule rouge et on les trouvait dans le chancre, les papules, les condylomes, les gommès, les adénites spécifiques. Ces corps ne seraient pas de simples produits de dégénérescence hyaline mais seraient produits aux dépens de la chromatine de noyaux dégénérés qui en se fragmentant formerait des sphérules mises ensuite en liberté. Leredde et Dominici ont retrouvé ces corps qui n'auraient rien de spécifique car ils sont inconstants dans la syphilis et peuvent exister dans le lupus. Mais ces auteurs ont observés d'autres corpuscules plus petits, groupés parfois au nombre de 20, comme s'ils infiltraient le protoplasma d'une cellule, les uns punctiformes, d'autres atteignant jusqu'à 2 μ ; ils sont basophiles et décolorés par le Gram. Ces corps ne sont pas des mastzellen, car les grains de celles-ci sont beaucoup plus nombreux et ils deviennent violets par la thionine, tandis que les corpuscules de la syphilis sont bleus; il se rapprochent beaucoup des „tingible Körper“ de Flemming, mais Leredde et Dominici auraient constaté leur multiplication à l'étuve ce qui serait en faveur de leur nature parasitaire. Ces corps existent dans le chancre dans les syphilides secondaires fermées, surtout le long des vaisseaux et ils sont quelquefois très abondants tandis qu'il n'en ont jamais rencontré hors des lésions syphilitiques.

Mes recherches personnelles m'ont montré dans les lésions syphilitiques des inclusions cellulaires de type variable. Contrairement à ce qui a été soutenu par certains auteurs, comme argument contre l'assimilation de la syphilis à la variole et à la clavelée, les cellules épithéliales renferment, au même titre que les cellules conjonctives, des inclusions de volume variable et aussi bien les cellules des proliférations malpighiennes

que celles des organes glandulaires. Une forme assez fréquente et que l'on rencontre dans le chancre, dans les papules et dans les gommés en activité est constituée par une masse homogène, très réfringente, colorée en rouge vif et brillant par la méthode de Mann, avec un centre plus lumineux (fig. 17, A); elle présente une forme parfaitement ronde et un volume variable allant de 2 μ à 8 et 10 μ et est entourée d'une zone hyaline peu épaisse qui la sépare du protoplasma de la cellule. Il peut n'exister qu'une de ces formations dans la cellule, mais celle-ci peut en contenir un nombre considérable et sous forme parfois d'un amas mûriforme volumineux. Ces inclusions multiples peuvent être rangées en chapelet à la périphérie de la cellule et tantôt elles sont égales, le plus souvent du volume de 2 à 4 μ , tantôt inégales, les unes du volume d'une hématie, d'autres très fines et certaines mêmes à peine perceptibles avec de forts grossissements (fig. 17, A). Ces inclusions refoulent le noyau, ou bien se groupent en amas autour de lui, et parfois la masse nucléaire dégénère progressivement et disparaît. Ce sont surtout les plasmazellen qui renferment des inclusions

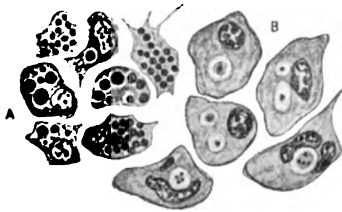


Figure 17. A inclusions homogènes dans le protoplasma de Plasmazellen; B inclusions dans le protoplasma des Plasmazellen colossales des lésions syphilitiques du cerveau.

de cet ordre et nous les avons trouvées particulièrement abondantes au niveau du foie gravement lésé de syphilitiques héréditaires morts à la naissance. L'examen plus attentif ne nous a pas permis de constater une structure spéciale en dehors de la réfringence et de la luminosité plus prononcée de la partie centrale.

En dehors de ces inclusions complètement homogènes, il existe des inclusions également nombreuses, surtout dans les cellules épithéliales, les endothéliums, et les énormes plasmazellen globuleuses (fig. 17, B); elles sont constituées par une petite masse de protoplasma renfermant un ou plusieurs corpuscules colorés par les réactifs nucléaires. Nous en avons trouvé un nombre considérable dans le foie d'hérédosyphilitiques au niveau des cellules endothéliales, des grosses plasmazellen et des cellules conjonctives étoilées de grande taille et aussi dans les cellules hépatiques; elles existent dans les cellules épithéliales du poumon, dans les cellules malpighiennes du chancre, au voisinage de l'ulcération, et dans les énormes plasmazellen globuleuses de la zone d'infiltration périgommeuse de la syphilis cérébrale scléro-gommeuse (fig. 17, B) et surtout dans ces mêmes cellules des méningo-encéphalites diffuses syphilitiques. Les plus petites sont du volume d'un gros microcoque avec un point central coloré; les plus nombreuses sont constituées par une masse ronde, entourée d'une zone hyaline étendue, et renfermant un gros noyau ou plusieurs corpuscules à réaction chromatique. Certaines de ces formations intracellulaires peuvent atteindre le volume d'une hématie (fig. 17, B).

Il est très difficile de se prononcer sur la signification de ces inclusions. Celles du premier type, homogènes et brillantes, pourraient être prises, lorsqu'elles sont constituées par de petites formes très nombreuses dans une cellule, pour des granulations de mastzellen, d'autant plus que parfois les corpuscules s'essaiment en lignes hors du protoplasma cellulaire. Toutefois un examen tant soit peu attentif ne permet pas de s'arrêter à cette opinion: les granulations des mastzellen sont plus fines, plus inégales, plus irrégulièrement dispersées; les inclusions sont du volume d'un gros microcoque, de taille égale, parfaitement ronde, colorées en bleu et non en violet par le bleu polychrome et en rouge intense par la méthode de Mann. On ne peut pas s'arrêter un moment à l'idée de grains éosinophiles. Elles apparaissent certainement comme quelque chose de particulier en raison même de leur aspect, de leur coloration et de leurs groupements dans les cellules. Il n'y a aucune raison d'admettre une origine leucocytaire et nos examens ne nous ont pas permis d'établir une relation entre ces inclusions et un produit d'expulsion ou de dégénérescence nucléaire.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Notes sur les cestodes d'oiseaux de l'Oural.

A. Sur quelques espèces d'*Hymenolepis*.

[Académie Neuchâtel Laboratoire de Zoologie.]

Par W. Clerc, Dr. ès sc. (Ekaterinbourg).

Avec 21 figures.

Lors de mes excursions ornithologiques dans les régions de l'Oural moyen et de l'Oural sud durant ces dernières trois années j'ai pu disséquer plus de 3000 oiseaux; le nombre d'oiseaux infectés de Cestodes s'élève à 1200. Parmi les Cestodes recoltés il se trouve, comme on peut s'y attendre, plusieurs nouvelles espèces et d'autres encore imparfaitement connues; ayant en vues d'autres nouvelles dissections, je me bornerai pour le moment à faire connaître les formes nouvelles et celles qui présentent un intérêt particulier.

1. *Hymenolepis rugosus* n. sp.

Fig. 1—4.

Ce nouveau cestode fut trouvé dans un pigeon sauvage (*Columba*) au nombre de quatre exemplaires; les utérus étaient déjà bien formés mais les œufs qu'ils renfermaient n'étaient pas complètement mûrs.

Le scolex est par rapport au strobila très gros; il mesure 0,21 mm de large; le cou est assez long, même à la contraction modérée de l'animal, il est deux ou trois fois plus long que le scolex. Les proglottis, chez les exemplaires très allongés, sont plus larges que longs; toutes fois les derniers peuvent devenir tout aussi longs que larges. Un rostellum puissant porte huit crochets dont la forme s'approche du type de ceux du *H. gracilis*; la longueur totale des crochets est de 0,102 mm la base 0,51 mm.

Les pores génitaux sont unilatéraux et les conduits sexuels passent au dessus des vaisseaux excréteurs et du nerf latéral; les trois testicules sont très gros et occupent presque toute la largeur du proglottis (fig. 2); la poche du cirre présente beaucoup de particularités, elle est très grande et avant le développement des organes femelles, occupe près d'un tiers du proglottis; sa musculature est forte. Il existe un rétracteur. Le vaisseau déférent est transformé à l'extérieur de la poche en une vésicule séminale, à l'intérieur il forme une autre vésicule qui occupe toute la longueur de la poche et le tiers ou la moitié du diamètre; la vésicule intérieure se recourbe vers le pore génital et se transforme en un étroit canal recouvert d'une épaisse couche de petits soies qui se colorent vivement par l'hémalun; ce canal forme ensuite deux ou trois lacets ce qui présente une particularité très rare chez les *Hymenolepis*. Le canal cilié se transforme en un canal droit avec les parois chitineuses et lisses, aboutissant à une partie évaginable, le penis, qui est armé de longs aiguillons (fig. 3). Cette partie chitineuse semble être plutôt un organe particulier, une aiguille chitineuse qui servirait soit à l'excitation soit comme soutien au pénis qui n'est qu'un sac à parois minces, évaginable comme partout ailleurs par le jeu des muscles de la poche. On peut supposer aussi que cette aiguille n'est qu'un accident de fixation de l'animal par le sublimé; on est tenté de supposer que par la contraction de la poche,

la paroi chitineuse et raide du canal déférent se trouve projetée en dehors sans entraîner le pénis qui reste invaginé. Cependant il me paraît que cette aiguille est un organe normal. Sur plusieurs proglottis, nous trouvons les dispositions suivantes (fig. 4); la soie se trouve projetée très loin tandis que le pénis est évaginé en partie (à moitié) (a b) et conserve les contours arrondis, ce qui veut dire qu'il est en



Fig. 1.

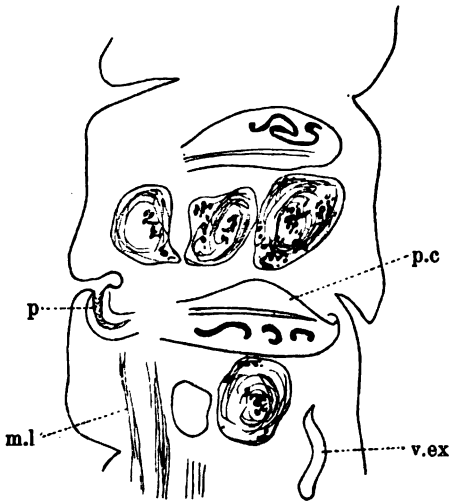


Fig. 2.

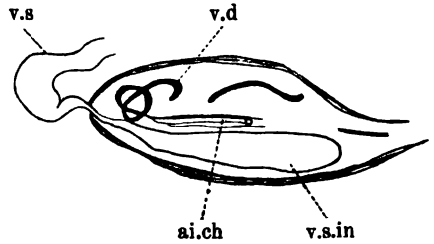


Fig. 3.

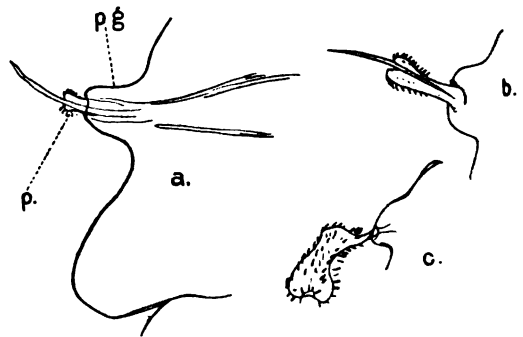


Fig. 4.

Fig. 1. *Hymenolepis rugosus*. Crochet du rostellum.

Fig. 2. *Hymenolepis rugosus*. Coupe longitudinale de deux proglottis. p.c poche de cirre, p penis, m.l muscles longitudinaux, v.ex vaisseaux excréteurs.

Fig. 3. *Hymenolepis rugosus*. Coupe longitudinale de la poche du cirre. v.d vas deferens cilié, ai.ch aiguille chitineuse, v.s.in vésicule séminale intérieure, v.s vésicule séminale externe.

Fig. 4. *Hymenolepis rugosus*. Pénis et l'aiguille chitineuse d'après quelques préparations totales.

turgescence, chose impossible me paraît-il, s'il se produisait une déchirure dans sa paroi. En examinant l'aiguille avec une bonne immersion il n'était pas possible de constater des brisures à son extrémité qui au contraire nous paraissait toujours très effilée. Enfin quelques préparations montrent que l'aiguille peut sortir sans entraîner quelque peu que ce soit le pénis avec elle.

Le vagin se transforme en un réceptacle séminal; l'ovaire est simple et renferme un petit nombre d'ovules très grandes; la glande vitellogène est aussi simple; l'utérus, sacciforme, contient un nombre restreint d'œufs. Les muscles longitudinaux sont disposés en deux couches dont l'intérieur est composé de huit faisceaux.

Les vaisseaux excréteurs ventraux sont larges.

2. *Hymenolepis interruptus* n. sp.

Fig. 5—6.

Cette espèce fut trouvée dans *Muscicapa atricapilla*.

Le plus grand exemplaire mesurait 30 mm de long avec la largeur de 0,5 mm; les proglottis sont plus larges que longs sauf les derniers qui, étant remplis d'œufs mûrs, peuvent devenir aussi longs que larges. Le scolex mesure 0,45 mm; les ventouses oblongues mesurent 0,25 mm. Le rostellum est armé de 10 crochets dont la dimension est de 0,02 mm. Les pores génitaux sont unilatéraux; les conduits sexuels passent au dessus des vaisseaux excréteurs. La poche du cirre est petite et ne dépasse guère le niveau des vaisseaux excréteurs.

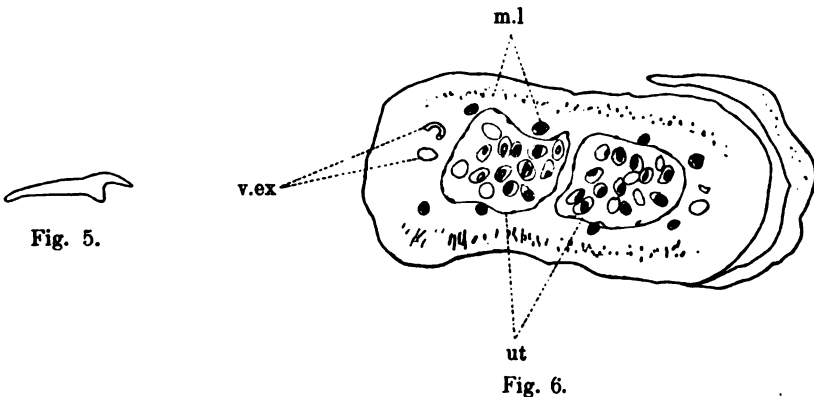


Fig. 5. *Hymenolepis interruptus*. Crochet du rostellum.

Fig. 6. *Hymenolepis interruptus*. Coupe transversale d'un proglottis mûr. ut utérus, m.l muscles longitudinaux.

La musculature est faible; à l'intérieur se trouve une vaste vésicule séminale; il existe également une vésicule externe. Les trois testicules se disposent suivant le type „liguloïdes“¹⁾; le testicule antérieur est presque médian mais sa position varie suivant le développement du réceptacle séminal qui peut devenir très grand. L'ovaire est double non lobé. La glande vitellogène est simple, d'une forme arrondie. L'utérus est sacciforme; au début il est transversale et logé dans la partie antérieure du proglottis; ensuite il envoie deux grands lobes en arrière qui, en se développant, finissent par remplir tout le proglottis; les deux lobes restent séparés par une couche de parenchyme même dans le proglottis entièrement mûrs; sur les coupes transversales nous voyons ainsi souvent en quelque sorte deux utérus (fig. 6).

La bonne conservation de l'épithélium utérin permet d'affirmer que cette division n'est pas accidentelle. Les embryons mesurent 0,034 mm leurs crochets sont de 0,014 mm, l'enveloppe externe 0,057 mm. Les muscles longitudinaux sont en deux couches dont l'intérieur est composé de huit faisceaux.

1) Clerc, W., Contribution à l'étude de la faune helminthologique de l'Oural. (Revue Suisse de Zool. T. XI. 1903. p. 308.)

3. *Hymenolepis intermedius* n. sp.

Fig. 7—9.

Ce cestode se rencontre assez souvent dans les coucous *Cuculus cavorus* et *Cuculus intermedius*.

La longueur du strobila atteint 120 mm la largeur maximale 2 mm. Tout le strobila est fortement aplati de sorte que le ver a une forme rubannée; sa division en proglottis est très nette parce que les bords de ceux-ci sont proéminents. Tous les proglottis sont plus larges que longs.

Le scolex est large de 0,24 mm. Le rostellum porte dix crochets dont la forme se rapproche de celle de *H. serpentulus* Schr.

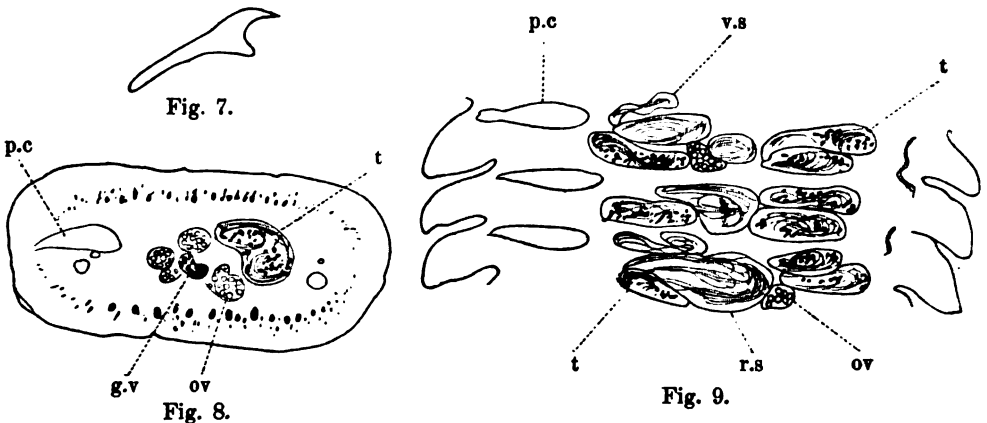


Fig. 7. *Hymenolepis intermedius*. Crochet du rostellum.

Fig. 8. *Hymenolepis intermedius*. Coupe transversale. p.c poche de cirre, ov ovaire, g.v glande vitellogène, t testicule.

Fig. 9. *Hymenolepis intermedius*. Coupe longitudinale des proglottis contractés. v.s vésicule séminale, r.s réceptacle séminale.

Leurs dimensions sont de 0,022—0,025 mm; les pores génitaux sont unilatéraux; les conduits sexuels passent au-dessus des vaisseaux excréteurs. La poche de cirre est petite (0,36 mm) et dépasse que très peu le niveau des vaisseaux excréteurs; sa musculature est faible; à l'intérieur se trouve une vésicule séminale une autre vésicule se trouve à l'extérieur. Les trois testicules sont disposées selon le type „liguloïdes“. Un des testicules antiporales se trouve toujours devant l'autre même dans les proglottis excessivement contractés (fig. 9), le testicule porale est fortement éloigné des testicules antiporales quand les glandes femelles et le réceptacle séminal sont bien développés. L'ovaire est double avec des lobes assez bien accusés il occupe exactement le centre du proglottis entre les testicules; sa largeur ne dépasse pas le tiers de la largeur du proglottis; la petite glande vitellogène est réniforme; le réceptacle séminal, étant gonflé de spermes, devient très grand. L'utérus est sacciforme. Les embryons mesurent 0,045 mm les crochets embryonnaires 0,020 mm l'enveloppe externe est de 0,1 mm. Les muscles longitudinaux ne sont pas divisés nettement en deux couches.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte.

[Aus dem hygienischen Institute der deutschen Universität Prag (Vorstand: Prof. F. Hueppe).]

Von Prof. Dr. Oskar Bail und Dr. Edmund Weil.

(Mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

(Fortsetzung.)

Wer das könnte, hätte nicht nur das Wesen der Aggressivität, sondern auch das Rätsel des Zustandekommens einer bakteriellen Infektion gelöst, und wir sind nicht so glücklich wie Wassermann und Citron und Citron, für die alles einfach ist. Denn erst war ja die Aggressivität auf Wirkung schon lange bekannter Bakterienextrakte zurückgeführt, die die offenbar nur bakterizid gedachten Schutzkräfte „binden“, jetzt, wo freilich schon die Natur der aggressiven Substanz völlig dunkel ist, besteht doch kein Zweifel über die Art ihrer Wirkung: sie hemmen die Komplemente und auch auf Leukocyten könnten sie einigen Einfluß haben, da diese die Hauptquelle der Komplemente sind. Damit ist zum ersten Male im Verlaufe der Diskussion mit Wassermann und Citron ausdrücklich zugestanden worden, daß sie sich unter Schutzkraft nur eine bakterizid wirkende denken. Die Komplementhemmung beweist aber Citron durch Hämolysehemmung, ohne auf den von uns bereits betonten und an der Hand von Versuchen geführten Nachweis einzugehen, daß die denn doch wichtigere Bakteriolysehemmung, welche Bakterienextrakte in auffälligster Weise zeigen, durch aggressive Exsudate weder in vivo noch in vitro bewirkt wird. Wir sind im Vorhergehenden ausführlich genug Citron auch auf das Gebiet der Hämolyse gefolgt und haben zeigen können:

1) Daß ein tödlich infiziertes Tier in seinem Blute hämolytisches und in der Regel auch bakteriolytisches Komplement haben kann, daß somit die Komplementvernichtung, die doch Voraussetzung einer tödlichen Infektion, die nicht reine Vergiftung ist, sein sollte, auch im bakterienhaltigen Blute nicht besteht, mindestens nicht bestehen muß. Auf analoge Befunde bei Milzbrand und anderen Krankheiten sei nur hingewiesen. Es kann daher auch das etwa in Form eines Oedems oder Exsudates im Tiere gebildete Aggressin nicht durch Komplementbindung gewirkt haben.

2) Zusatz von tierischen, aggressiven Flüssigkeiten hindert nachweisbar die Bakteriolyse weder in vitro, noch, wo dies deutlich sichtbar zu machen ist, in vivo, was beides die „künstlichen Aggressine“ Wassermann-Citrons genau so wie bei 60° erhaltene Bakterienextrakte tun. Was die Hämolysehemmung durch Aggressine und Extrakte allein betrifft, so geht schon aus den eigenen Versuchen Citrons hervor, daß natürliche Aggressine recht ansehnlich weniger hemmen als künstliche, z. B. sehr deutlich aus seinen Schweinepestversuchen. Dabei waren aber die als natürlich bezeichneten Aggressine Citrons sehr alt und möglichen Veränderungen ausgesetzt, über die wir nichts wissen, und überdies gibt Citron nichts Näheres über ihre ursprüngliche Beschaffenheit an. Denn es ist oben auseinandergesetzt worden, daß die Infektionsart, die

Reaktion des Tieres u. dergl. auf die Beschaffenheit des aggressiven Exsudates sowohl nach der Richtung der Aggressivität als der Hämolysehemmung von Einfluß ist, aber für beide sehr wohl umgekehrt sein kann, vielleicht immer ist. Unter Berücksichtigung obigen Umstandes gewonnene Exsudate hemmen nicht nur Hämolyse nicht, sondern unterstützen sie sogar oder wirken selbst als Komplemente.

3) Vom gleichen Gesichtspunkte aus sind die Versuche der Hämolysebehinderung durch bakterizides Immunserum + Aggressin oder Bakterienextrakt zu beurteilen.

4) In Uebereinstimmung damit stehen Präzipitationsversuche, worüber oben das Nähere gesagt ist.

Wir glauben nicht, daß der Satz Citrons von der die bakteriziden Schutzkräfte bindenden Wirkung der Aggressivität eingehender widerlegt werden kann, wobei man uns das Zugeständnis wird machen müssen, bereitwillig auf jeden Weg, der sich zur Entscheidung zu bieten schien, eingegangen zu sein. So ziemlich das Sicherste, was wir bisher überhaupt vom Wesen der Aggressivität wissen, ist, daß sie die Bakteriolyse, die bakteriolytischen „Stoffe“ unbeeinflusst läßt.

Wohl aber ließen sich Beziehungen zu den Leukocyten feststellen. Auf diese geht Citron zum ersten Male in der Diskussion ein. Die relativ geringe Rolle, die er ihnen, lediglich als Komplementquellen zuweist, wird wohl jeder höher bewerten, der sich eingehender mit ihrem Verhalten bei der Infektion befaßt hat; wir verweisen, von neueren Arbeiten der französischen Autoren, die doch auch nicht auf Geratewohl gearbeitet haben, ganz zu schweigen, nur auf Gruber und Futaki hin. Citron beschäftigt sich mit der Tatsache, daß unter dem Einflusse des Aggressins an sich tödliche Mengen von zugehörigen Bakterien, den Befund einer schwereren Infektion ergeben, als die Bacillen allein ihn verursachen können, was sich insbesondere am Zellgehalte erkennen läßt. Wir müssen bemerken, daß wir die von Citron angeführten Versuche, so wie er sie beschreibt, für nicht sehr überzeugend halten und daß wir namentlich einen vergleichenden Versuch mit natürlichem Meningokokkenaggressin vermissen. Gleichwohl sei auch hier darauf eingegangen, da uns solche vergleichende Experimente über Typhus und Cholera reichlich zur Verfügung stehen, die nur insofern von denen Citrons abweichen, als Extrakt oder aggressives Exsudat und Bacillen intraperitoneal injiziert wurden. Ueber den Verlauf der Infektion unter Einfluß aggressiver Exsudate, mit und ohne gleichzeitig angewendeter Immunsera, ist aber schon so oft berichtet worden, daß darauf verwiesen sein mag, da wesentlich Neues nicht hinzuzufügen ist. Was die Anwendung von Extrakten betrifft, so macht es keinen sichtbaren Unterschied aus, ob solche benutzt werden, die bei 60° oder nach Wassermann-Citron mit destilliertem Wasser gewonnen sind. Die Vermehrung der Bakterien, besonders Choleravibrionen, setzt fast unter den Augen des Beobachters ein und ist in den ersten Stunden weit intensiver, als bei Anwendung auch unserer besten natürlichen Aggressine; bei Anwendung von Choleraimmunsera findet in letzteren typische Bakteriolyse statt, während die Extrakte unbeeinflusst bleiben, was wohl nicht nur ein quantitativer Unterschied ist. In Bezug auf das Abhalten von Leukocyten verhält sich der Extrakt womöglich noch energischer als natürliches Aggressin, es kommen so gut wie gar keine Zellen und dementsprechend ist der Sektionsbefund. Nach Citrons beliebter Erklärung wäre daher einfach die infektionserschwerende Substanz leichter in Wasser herausgeschüttelt

worden, als im Tierkörper in Lösung gegangen. Man kommt aber auf die allein richtige Deutung sehr leicht, wenn man den Infektionsverlauf zweier Tiere beobachtet, deren eines die einfach oder wenig mehrfach tödliche Bacillenmenge, das andere ein höheres Vielfache derselben erhalten hat. Auch im letzteren erscheinen keine Leukocyten, wie dies ja seit den ersten Versuchen Pfeiffers bekannt ist, während bei geringer Dosis die Zellen zwar auch etwa 2 Stunden lang, wie bei der intraperitonealen Injektion fast jeden beliebigen Stoffes ferngehalten werden, dann aber immer an Zahl zunehmen, um erst nach reichlicher Vibrionenvermehrung nicht mehr anzusteigen. Beim Extraktversuch reicht die das Wachstum begünstigende, geradezu sichtbare Wirkung der gelösten Bacillensubstanz aus, um die Zahl der Bacillen so zu erhöhen, daß sie für sich allein, wie wir annehmen müssen, unter dem Einflusse ihrer frisch gebildeten Aggressivität, Leukocyten gerade so fernzuhalten, als ob man große Mengen von Vibrionen von vornherein eingespritzt hätte. Man braucht solche Versuche nur einmal selbst in ihrer geradezu aufdringlichen Deutlichkeit gemacht zu haben, um die Richtigkeit dieser Erklärung einzusehen. Das Fernbleiben der Leukocyten beruht einzig auf der Wachstumsförderung durch Extrakte, welche den Bacillen die Ausbildung ihrer Aggressivität ermöglicht. Hier werden Wassermann und Citron vermutlich einwenden, daß wir selbst festgestellt haben, wie unsere natürlichen Aggressine allein intraperitoneal eingespritzt, auch nicht auf längere Zeit die Leukocytose verhindern, sondern erst mit Bacillen zusammen. Die Tatsache ist richtig und auffallend genug und Erklärung wissen wir dafür auch keine. Aber das eine wissen wir, daß auch hier qualitative Unterschiede gegenüber dem Extrakte bestehen. Sobald man im Besitze eines wirksamen natürlichen Choleraaggressins ist, ist nichts lehrreicher, als Meerschweinchen zuerst Vibrionen und Immunserum einzuspritzen und zu warten, bis nur noch Granula in der Bauchhöhle sind, was für unsere Versuche stets in längstens 20 Minuten der Fall war. Spritzt man dann dem einen Tiere Aggressin, dem anderen Extrakt ein, so beobachtet man beim ersten Ausbleiben oder nur sehr schwache Leukocytose durch viele Stunden, nach denen der unzweifelhafte Vergiftungstod erfolgte, oder woran sich doch ein langes, meist mit marastischem Tode endendes Siechtum anschließt. Nach Einspritzung des Extraktes kann der Ausgang mehrfach sein: daß die vorherige Bakteriolyse sofort sistiert, sieht man an der Persistenz der Granula, die beim Aggressintier sehr schnell verschwinden; sind keine lebensfähigen Vibrionen mehr da, so erfolgt nach einiger Zeit rasch zunehmende Eiterung; sind, wie meistens, noch vermehrungsfähige Vibrionen vorhanden, so wachsen sie auch heran, aber das Bild der Infektion ist dann das einer leichten; trotz des Extraktes wandern Leukocyten ein. Immerhin wird man auch unter diesen Umständen eine gewisse Verzögerung des Zellzutrittes oft bemerken, wenn man zum Vergleich ein drittes, sonst gleich behandeltes Tier nimmt, dem man statt Extrakt etwas Bouillon einspritzt. Es ist aber kein Zweifel, daß das mit der eigenartigen Giftigkeit aller von uns nach Wassermann-Citron hergestellten Extrakte zusammenhängt. Bei intraperitonealer Injektion derselben merkt man oft nach wenigen Minuten Krankheit des Tieres, das mit gestäubten Haaren ruhig dasitzt. Bald merkt man beim Aufrichten, daß eine sehr schmerzhaft Peritonealreizung der Grund sein muß, daß das Tier am Hinterteil paretisch wird, sich auch wohl auf die Seite legt, kühl ist und einen schwerkranken Eindruck macht. In die Bauchhöhle tritt reichlich klare Flüssigkeit über, die zwar keine

Leukocyten (abgesehen von wenigen Lymphocyten), aber sehr viele Serosa-endothelien, oft in ganzen Fetzen und so reichlich enthält, daß man von einer Desquamativperitonitis sprechen könnte. Nach 2, 3 und mehr Stunden erholen sich die Tiere bei mäßigen Dosen (bis 3 ccm Extrakt) und damit strömen auch Leukocyten in die Bauchhöhle ein. Das Bild erinnert in sehr vielen Stücken an dasjenige, welches man bei Einspritzung fremden Serums, aber auch anderer reizender Stoffe, erhält. Inwiefern dasselbe auf nicht spezifische Bakterienproteine oder auf etwaige Endotoxine zurückgeführt werden muß, entscheiden wir nicht, würden uns aber nicht wundern, wenn die Giftwirkung, die bei entsprechend gewonnenen Aggressinen fehlt oder wenn sie, wie bei Dysenterie, da ist, durch Auswahl geeigneter Tiere ausgeschaltet werden kann, auf die Infektionserleichterung von Einfluß wäre. Wenn Citron bei seinen Extrakten eine „Erleichterung der Vergiftung“ beobachtet hat, so ist in allererster Reihe wohl an Giftsummierung zu denken, bei dem enorm üppigen Wachstum, das durch Extrakte bewirkt wird. Darauf die Wirkung der Extrakte zurückzuführen, zwingt jeder intraperitoneal ausgeführte Versuch, besonders wenn es sich um passivimmune Tiere handelt. Daß subkutane Extraktzufuhr ähnlich wirkt, ist für denjenigen nicht verwunderlich, der die gewaltige Menge Bacillensubstanz, die solche Extrakte enthalten, durch den Präzipitationsversuch kennen gelernt hat und berücksichtigt, daß nach den Versuchen von Pfeiffer und Friedberger die Einführung von Bacillensubstanz in größerer Menge geeignet ist, dem Blute von Kaninchen die Eigenschaft der Bakteriolysehemmung wie einem künstlichen Extrakte zu verleihen.

Aber Citron führt auch Fälle an, wo bei Meerschweinchen die Kombination Meningokokkenextrakt—Meningokokken Tod bei steriler, zellarmer Bauchhöhle, also Vergiftung, erzeugte. Er hält sich dabei nicht sehr auf, wohl weil er den Widerspruch fühlt mit dem Satze, daß Komplementbindung die Ursache der Extraktwirkung sein soll. Gleichwohl hätte er solche Versuche etwas näher beschreiben sollen, da er sie als weitere Analogie künstlicher und natürlicher Aggressine hätte vorführen können, bei denen Vergiftungserleichterung bei vollständiger Bakterienauflösung so auffallend in Erscheinung treten können, daß wir (von Cholera abgesehen) solche Fälle bei der Staphylokokkeninfektion sogar gegen die Annahme Wassermann-Citrons von der Bakteriolysehemmung ins Treffen geführt haben (13). Sonst können wir nur versichern, daß wir selbst bei Anwendung von Extrakten stets nur intensive Bacillenwucherung gesehen haben, vermögen aber zu Citrons Meningokokkenversuchen Analoga aus Versuchen, die Dr. Bloch seit längerer Zeit im Institute angestellt hat, anzuführen. Bei Verwendung eines wenig virulenten Meningokokkenstammes zur Gewinnung natürlicher Aggressine hat er es öfters erfahren müssen, daß zwar die Einspritzung mehrerer Kulturen Meerschweinchen über Nacht tötete, aber mit sehr bakterienarmen Exsudaten. Man setze hier nun Extrakt, also gelöste Substanz gleich der Substanz der morphologisch erhaltenen Kokken in großer Menge und man hat den Citronschen Versuch. Die Labilität der Meningokokken, solange sie nicht künstlich Versuchstieren angepaßt werden, ist ja bekannt.

Wenn Citron den Versuchen von Weil und Nakayama (14), welche einen, diesmal wohl auch qualitativen, Unterschied zwischen Subtilis-Extrakt und Subtilis-Aggressin in der Phagocytosebehinderung in vitro feststellten, entgegenhält, daß bei Subtilis im Tiere antileukocytäre

Stoffe in Lösung gehen, nicht aber im Wasser, so ist das zwar die sehr beliebte Erklärung Citrons, die ihm genügt, aber nicht anderen, die gerne erfahren möchten, wieso denn das eine Mal sich hier, das andere Mal sich dort alles leichter löst¹⁾. Ueberdies hätte Citron berücksichtigen müssen, daß Weil und Nakayama nicht nur mit wässrigen Extrakten arbeiteten, sondern auch Bacillen in Meerschweinenserum wachsen ließen, ohne andere Resultate mit der zentrifugierten Flüssigkeit zu erhalten. Schließlich hätte die Behauptung Citrons, daß gerade nur bei *Subtilis* antileukocytaire Stoffe nicht ins Wasser übergehen, nur dann einen Sinn, wenn er bei anderen Mikroben analoge Versuche, wie Weil und Nakayama, ausgeführt und andere Resultate erhalten hätte. Wir können diesbezüglich auf die Arbeit von Gruber und Futaki hinweisen. Das, was Citron von seinen Meningokokkenversuchen anführt, kann doch nicht als ein solcher Versuch gelten. Denn abgesehen davon, daß die „zahlreichen freien Meningokokken“ im Exsudate seiner Tiere, begünstigt durch die Extrakte, doch eigentätig Aggressin gebildet haben und dadurch Leukocytose und Phagocytose verhindert haben können, weiß jeder, der sich mit solchen Untersuchungen beschäftigt hat, daß nicht jeder Leukocyt im Tierkörper phagocytiert und wenige Leukocyten auch eine schwächere Phagocytose ergeben müssen. Ist doch selbst in seinem Kontrolltiere die Phagocytose nur als eine „gute“ bezeichnet. Ein Vergleich der Versuche Weil und Nakayamas mit dem Verhalten von Meningokokken wäre nur bei gleicher Versuchsanordnung überhaupt zulässig.

Nach dem bereits Ausgeführten ist eine wesentlich kürzere Fassung bei Beurteilung der Wassermann-Citronschen Ansicht über die Aggressinimmunität zulässig. Seit dem Beginn der Aggressinimmunisationen haben wir sorgfältig darauf geachtet, ob die erlangte Immunität bakterizider Natur sei, wie Citron neuerlich behauptet. Für Milzbrand, Hühnercholera, Schweineseuche, Pest, Dysenterie, Kapselbacillen, Typhus konnte die Beteiligung der Bakteriolyse durch die Arbeiten von Hueppe und Kikuchi, Kikuchi, Salus, Erben und unsere eigenen ausgeschlossen werden. Wir haben zur Zeit nur zwei Mittel, diese Frage zu entscheiden, den Pfeifferschen Versuch in der Meerschweinchenbauchhöhle und den Reagenzglasversuch in seinen verschiedenen Modifikationen. Beide verliefen unzweideutig und absolut sicher: Dort, wo eine Immunisierung mit reinen, d. h. von den „seit lange bekannten“ Bakterienteilchen möglichst freien Aggressinen durchführbar ist, ist von Bakteriolyse nichts zu sehen, wo dies, wie bei Cholera, unmöglich ist, entsteht auch Bakterizidie. Daß diese bei der Immunisierung mit künstlichem Aggressin, das so reich an gelösten Bakterienleibern ist, die Hauptrolle spielt, daß bei Schweinepestbacillen dann das Pfeiffersche Phänomen auftritt, daß damit gewonnene Immunsera das Phänomen der Hämolysehemmung geben, glauben wir Citron aufs Wort, aber was hat das mit der Immunität zu tun, die durch das Aggressin, jene ihrer Natur nach „dunkle Substanz“, erzeugt wird? Aber Citron behandelte auch eine Ziege mit natürlichem Schweinepestaggressin (Kaninchenexsudat) und fand, daß das Serum derselben mit natürlichem und künstlichem

1) Nachsatz zur Korrektur: Vergl. bezüglich dieses und einiger anderer Punkte die kürzlich in der Dtschn. med. Wochenschr. erschienene Arbeit von Lewy und Fernet: Ueber Filtrataggressine. Die daselbst mitgeteilte Beobachtung über die Aggressivität junger Typhusbouillonkulturen können wir vollinhaltlich bestätigen (s. Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 39.)

Aggressin Hämolyse verhinderte. Soweit diese Versuche das natürliche Aggressin betreffen, wird Citron sie wohl selbst nicht hoch bewerten, wenn er bedenkt, daß die Ziege mit Kaninchenflüssigkeit behandelt war und Kaninchenflüssigkeit wieder als Antigen diente. In Bezug auf das Verhalten der Schweinepestextrakte ist aber zu fragen, ob Citron darauf geachtet hat, daß die zur Immunisierung benutzten Aggressine frei von gewöhnlichen Bakteriensubstanzen waren, ja ob er vor „vielen Monaten“, wo er doch die ursprüngliche Wassermann-Citronsche Ansicht (Aggressin = Bakterienextrakt schlechtweg) noch haben mußte, auch nur ahnen konnte, daß es möglich sei, verhältnismäßig reine Aggressine zu erhalten? Das muß wohl beachtet, braucht aber nicht erst in extenso ausgeführt zu werden.

Übrigens müssen wir die Berechtigung, aus der Hämolysehemmung durch ein Serum die bakterizide Natur desselben zu erschließen, bestreiten. Wenn eine gelöste Substanz als Antigen einem Tiere injiziert wird und das Serum dann mit dieser zusammen Hämolyse verhindert, so kann dieser Versuch allein noch unmöglich die Anwesenheit gerade bakteriolytischer Ambozeptoren beweisen, selbst wenn man Wassermann und Bruck zugeben wollte, daß nicht die Präzipitation die Blutlösung verhindert.

Relativ reine Aggressivität zeigende Exsudate (von reinen Aggressinen zu reden ist natürlich ein Unding) geben auch bei Typhus, wo doch sonst Bakteriolyse im Pfeifferschen Versuch unleugbar ist, keine bakterizide Immunität.

Meerschweinchen a mit 1, 2, 3 ccm Typhusaggressin vom Meerschweinchen innerhalb 3 Wochen subkutan vorbehandelt. Nach 14 Tagen Injektion mit $\frac{1}{2}$ Oese Typhus ip. Nach 10 Minuten fanden sich neben zahlreichen Leukocyten weder Bacillen noch Granula vor. Auch die weitere 6 Stunden lange Beobachtung ergab niemals die Anwesenheit von Granulis noch Bacillen, während das Exsudat rasch eiterig wurde.

Meerschweinchen b wie a, aber mit Typhusextrakt nach Wassermann-Citron (1 Kollesche Schale auf 5 ccm Wasser) vorbehandelt, wie a infiziert. Nach 10 Minuten fanden sich neben vielen normalen Bacillen wenige Granula, die nach $\frac{1}{2}$ Stunde bei Verminderung der Bacillen sehr zahlreich wurden, nach 2 Stunden abnahmen und nach 3 Stunden verschwanden. Auch bei diesem Tiere waren von vornherein viel Leukocyten vorhanden und vermehrten sich sehr rasch.

Meerschweinchen c (unbehandeltes Kontrolltier), infiziert wie a und b, wies den Verlauf und Befund schwerster Infektion auf.

Der Unterschied im Verlaufe der Infektion bei den Tieren a und b, die beide offenbar hohe aktive Immunität besaßen, ist auffällig genug. Das rasche Verschwinden der Bacillen ohne Bakteriolyse aus der Bauchhöhle kommt bei aggressinimmunisierten Tieren oft vor und beruht auf Ablagerung der Bacillen, die normal bleiben und, soweit zu sehen ist, der Phagocytose erliegen, am Netze, wie das Salus untersucht hat.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über die Aggressinwirkung des *Bacillus pneumoniae* Friedländer.

[Aus dem hygienischen Institute der k. k. Universität in Innsbruck.
(Vorstand: Prof. A. Lode).]

Von k. u. k. Regimentsarzt Dr. Franz Ballner.

(Schluß.)

Fasching¹⁾ konnte feststellen, daß Mäuse, für welche ein aus dem Nasensekret eines klinischen Influenzafalles reingezüchteter Kapselbacillus sehr pathogen war, nach dem Ueberstehen einer Infektion mit alten Kulturen der Infektion mit vollvirulenten Kulturen in derselben Zeit erlagen wie die Kontrolltiere. Auch Pfeiffer²⁾ war es nicht gelungen, Meerschweinchen gegen den von ihm gefundenen Kapselbacillus durch vorherige subkutane Impfungen immun zu machen; die Tiere erlagen prompt der intraperitonealen Infektion. Landsteiner³⁾ berichtet über die Resultate seiner Immunisierungsversuche an Meerschweinchen mit dem *Bacillus pneumoniae* Friedländer; es gelang ihm zwar, einzelne Tiere längere Zeit am Leben zu erhalten und ihnen große Mengen von Bakterien einzuverleiben, während zahlreiche andere Tiere der Immunisierung erlagen. Ein Meerschweinchen erhielt z. B. die Bakterienmasse von 24 Agarkulturen in der Zeit von 4 Monaten und zwar immer dann, wenn der infolge der früheren Injektion entstandene Gewichtsverlust völlig ausgeglichen war. Die Folgen der subkutanen Injektion beschränkten sich in der Regel auf Gewichtsabnahme und die Bildung von ziemlich großen, derben Infiltraten. Die Reaktion nach intraperitonealer Einverleibung verlief gewöhnlich schwerer, indem viele Tiere akut, andere wieder an den Folgen der Peritonitis zu Grunde gingen. Im Serum von 5 Tieren konnte Landsteiner nach entsprechender Behandlung agglutinierende Substanzen nachweisen, allerdings nur in sehr geringem Grade, da dieselben in der Verdünnung 1:10 nicht mehr wirksam waren. Die bakterizide Wirkung des Serums zeigte sich nicht größer als die des normalen, nämlich gleich Null. Die Versuchstiere aber erfuhren durch die Injektionen eine Vermehrung der Resistenz, so daß sie die 5-fache Menge der für andere Tiere tödlichen Dosis ohne Reaktion ertrugen.

Clairmont immunisierte 20 Kaninchen mit verschiedenen Stämmen von Kapselbacillen, die teils als abgetötete Bouillon- oder Agarkulturen in aufsteigenden Dosen zur Verwendung gelangten. Den Immunisierungsprozeß überlebten 16 Tiere und an 7 Seris von diesen Tieren wurde die Schutzwirkung geprüft. Dazu wurde weißen Mäusen an der Schwanzwurzel eine sicher tödliche Menge von Bakterienkultur unter die Haut gerieben, danach sofort 1 ccm des Immunserums intraperitoneal injiziert. Bei den Versuchen mit Meerschweinchen wurde die ebenfalls sicher tödliche Dosis in 1—2,5 ccm des Immunserums aufgeschwemmt und die

1) Fasching, Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissenschaften in Wien. Bd. C. 1891. Abt. III. p. 295.

2) Pfeiffer, R., Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. VI. 1889. p. 145; beide zitiert nach Clairmont.

3) Landsteiner, Wien. klin. Wochenschr. 1897. p. 439.

Emulsion intraperitoneal injiziert. Wie aus den beigegegebenen Protokollen ersichtlich ist, ließen sich in keinem der verwendeten Sera Schutzkörper nachweisen; sämtliche Tiere gingen zu Grunde und es ergab die ganze Versuchsreihe einwandfrei negative Resultate.

Neben diesen negativen Ergebnissen finden sich aber auch Versuche mit gelungener Immunisierung gegen Kapselbacillen in der Literatur verzeichnet. So geben Klemperer und Scheier¹⁾ unter Beibringung von Versuchsprotokollen an, daß das Blutserum von Kaninchen, die mit steigenden Dosen von *Bacillus pneumoniae*, des Rhinoskleroms und der Ozaena behandelt worden waren, Mäuse nicht nur gegen die Wirkung des immunisierenden Stammes, sondern auch gegen Bacillensämme anderer Herkunft schütze.

Zu den eigenen Immunisierungsversuchen mit *Bacillus pneumoniae* Friedländer wurden Kaninchen und Meerschweinchen verwendet, die einerseits mit lebenden und abgetöteten Kulturen, andererseits mit Exsudaten durch verschieden lange Zeit hindurch behandelt wurden.

Eine Immunisierung von Meerschweinchen mit lebender Kultur war ganz auszuschließen, weil schon die geringsten Mengen von Mikroorganismenmaterial unseres Friedländer-Stammes für eine tödliche Infektion dieser Tiere hinreichten. Mit abgetöteten Kulturen war eine Immunisierung möglich, doch ist auch eine solche aus später zu erwähnenden Ursachen nicht leicht und es erfordert die größte Vorsicht in der Dosierung des Infektionsmaterials und die genaueste Kontrolle des Reaktionsprozesses, um die Tiere am Leben zu erhalten. Die folgenden Immunisierungsprotokolle mögen dies zeigen.

A. Immunisierung von Kaninchen mit lebender Kultur.

Kaninchen 1. Am 30. März $\frac{1}{100}$ Agarkultur intraperitoneal, am 8. April $\frac{1}{20}$, am 18. Mai $\frac{1}{10}$, am 8. Juni $\frac{1}{10}$, am 9. Juli $\frac{1}{10}$, am 5. Aug. $\frac{1}{10}$ Agarkultur, sämtliche Injektionen intraperitoneal.

Das Tier wird am 9. Aug. tot aufgefunden. Bei der Sektion finden sich in der Bauchhöhle geringe Mengen eines dicken, schleimigen, gelblich gefärbten Exsudates, das mikroskopisch aus zahlreichen ein- und mehrkernigen Leukocyten und Friedländer-Bacillen besteht. Auf Leber, Netz und Peritoneum reichliche Auflagerungen. In der Leber mikroskopisch und kulturell *Bacillus pneumoniae* Friedländer nachzuweisen.

Auffallend ist bei diesem Tier, daß es 3mal $\frac{1}{10}$ und 1mal $\frac{1}{20}$ Agarkultur ohne Reaktion vertragen hatte und daß es der nächsten Infektion mit der gleichen Menge Mikroorganismenmaterial von $\frac{1}{10}$ Agarkultur erlag. Es spricht dies dafür, daß eine Immunisierung trotz der langen Behandlungsdauer nicht stattgefunden hat, ja, daß nicht einmal eine Vermehrung der Resistenz gegenüber dem zur Immunisierung verwendeten Stamm eingetreten war.

Kaninchen 2. Am 2. April $\frac{1}{100}$ Agarkultur intraperitoneal. Nach 5 Stunden zeigt das Peritonealexsudat reichlich Leukocyten, dazwischen aber auch zahlreiche Friedländer-Bacillen; nach 24 Stunden im mikroskopischen Präparate keine Mikroorganismen mehr zu sehen. Am 8. Mai $\frac{1}{10}$, am 18. Mai $\frac{1}{10}$, am 8. Juni $\frac{1}{10}$, am 9. Juli $\frac{1}{10}$, am 5. Aug. $\frac{1}{10}$ Agarkultur von *Bacillus pneumoniae* Friedländer intraperitoneal. Am 25. Aug. $\frac{1}{5}$ Agarkultur, also eine für normale Tiere sicher tödliche Dosis. Am nächsten Tage sitzt das Tier ruhig im Käfig, nimmt keine Nahrung zu sich, hat sich aber am 3. Tage wieder erholt und lebt weiter, ohne krankhafte Erscheinungen zu zeigen.

Kaninchen 3. Am 7. April $\frac{1}{100}$, am 8. Mai $\frac{1}{20}$, am 18. Mai $\frac{1}{10}$, am 8. Juni $\frac{1}{10}$, am 9. Juli $\frac{1}{10}$ Agarkultur intraperitoneal. 18 Stunden nach der letzten Injektion ging das Tier unter dem Bilde einer schweren Infektion zu Grunde. In der Bauchhöhle fanden sich bei der Sektion geringe Mengen von dickem, schleimigem Exsudat, in dem-

1) Klemperer u. Scheier, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XLV. No. 1 u. 2.

selben reichlich Friedländer-Bacillen, aber auch Leukocyten sind in geringem Grade vorhanden. Die mikroskopischen Präparate aus der Leber enthalten zahlreiche Bacillen. Gleichwie bei Kaninchen 1, war es auch hier zu keiner Immunisierung, nicht einmal zu einer Vermehrung der Resistenz trotz der langen Behandlungsdauer gekommen.

Diese wenigen Beispiele schon beweisen, daß sich durch diese Behandlungsmethode eine praktisch verwertbare Immunität nicht erzielen läßt. Zwei der Tiere erlagen trotz mehrmonatlicher Vorbehandlung der Infektion mit einer Dosis von Mikroorganismenmaterial, das sie wiederholt schon ohne Reaktion vertragen hatten. Das dritte der immunisierten Tiere zeigte auf die Injektion von $\frac{1}{5}$ Agarkultur, einer Menge, welche nur wenig größer ist als die einfach tödliche Dosis, ausgesprochen krankhafte Erscheinungen und vermutlich hatte eine Erhöhung dieser Dosis den Tod des Tieres zur Folge gehabt, so daß auch in diesem Falle die erreichte Immunität als keine nennenswerte zu betrachten ist.

B. Immunisierung von Meerschweinchen mit abgetöteter Kultur.

Für diesen Zweck wurde nach der üblichen Methodik eine 24-stündige, bei 37° C gewachsene Agarkultur in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, 1 Stunde im Wasserbade auf 60° C erwärmt, und diese Emulsion, wenn die Uebertragung von einigen Tropfen in Bouillon Keimfreiheit ergeben hatte, zur subkutanen Injektion verwendet.

Meerschweinchen 1. Am 21. März 5 ccm Aufschwemmung; 25. März dickes, derb anzufühendes, fast die ganze Bauchwand einnehmendes Infiltrat; das Tier sitzt mit struppigen Haaren im Käfig und ist augenscheinlich schwer krank. Nachdem das Infiltrat verschwunden, am 3. April weitere 5 ccm Aufschwemmung, die in der oben beschriebenen Weise hergestellt wurde. Am 9. April hat sich wieder ein Infiltrat gebildet, das an 2 Stellen nekrotisch zerfallen und mit krustenförmigen Auflagerungen bedeckt ist.

Am 18. Mai und 9. Juni je 5 ccm Aufschwemmung. Nach der letzten Injektion bildete sich wieder eine derb anzufühlende Vorwölbung der Bauchhaut, die nach ca. 2 Wochen durchbricht, worauf sich ca. 1 ccm dicker Eiter entleert. Während dieses Prozesses magert das Tier stark ab und unter Zunahme der Kachexie geht es am 9. Juli zu Grunde. Bei der Sektion lassen die inneren Organe keine sichtbare Veränderung erkennen und sind im mikroskopischen Präparate wie in der Kultur steril.

Meerschweinchen 2. Am 3. April, 18. Mai, 9. Juni und 8. Aug. je 5 ccm Aufschwemmung. Nach jeder Injektion kam es zur Bildung eines Infiltrates, das nach einiger Zeit nekrotisch zerfällt. Trotzdem das Tier stark abmagerte, überstand es doch die Vorbehandlung und wurde am 25. Aug. mit $\frac{1}{10}$ Oese lebender Kultur intraperitoneal infiziert. Es zeigten sich zwar in den folgenden Tagen Krankheitserscheinungen, aber das Tier kam doch mit dem Leben davon.

Man kann auch in diesem Falle von einer geringgradigen Immunisierungswirkung sprechen, doch ist dieselbe, wie aus der Beobachtung des Verlaufes der Infektion zu schließen ist, nur eine ganz minimale. Die Menge von $\frac{1}{2}$ Oese lebender Kultur übertrifft hier in etwas höherem Grade die einfach tödliche Dosis, da sich bei den zahlreichen Versuchen behufs Gewinnung von aggressinhaltigen Exsudaten gezeigt hatte, daß die Injektion von $\frac{1}{10}$ Oese auch bei intrapleuraler Einverleibung in jedem Falle den Tod des Meerschweinchens zur Folge hatte. Bei der Unsicherheit dieser Behandlungsart zur Erlangung einer Schutzwirkung lohnte es sich nicht, diese Versuche an einer größeren Reihe von Tieren fortzusetzen, zumal auch die meisten in der Literatur vorhandenen Aufzeichnungen über diesen Gegenstand dasselbe negative Ergebnis mitteilen.

C. Immunisierung mit Exsudaten.

Kaninchen 5. Am 2. April subkutane Injektion von 2 ccm sterilem Kaninchenexsudat (das Tier, von dem das Exsudat stammte, war nach intraperitonealer Injektion

von $\frac{1}{10}$ Agarkultur nach 18 Stunden gestorben). Einige Tage nach der Injektion bildete sich ein taubeneigroßes Infiltrat, das später nekrotisch zerfällt.

Am 8. Mai, 8. Juni, 12. Juli und 11. Aug. erhält das Tier immer je 5 ccm Exsudat; während der Behandlung wird es auffällig mager und erlangt nicht mehr das gute Aussehen, das es vor der Verwendung zum Versuche hatte.

Am 25. Aug. $\frac{1}{10}$ Agarkultur intraperitoneal. Am 2. Tage scheint es krank zu sein, doch erholt es sich in einigen Tagen wieder. Es wurde also nach dieser Immunisierungsmethode eine die tödliche Dosis überschreitende Bakterienmenge überwunden. Nicht dasselbe günstige Resultat ließ sich bei den folgenden gleichfalls mit Exsudaten immunisierten Kaninchen erreichen.

Kaninchen 6. Am 8. Mai $2\frac{1}{2}$ ccm, am 8. Juni und 12. Juli je 5 ccm steriles Meerschweinchenexsudat subkutan. Wie das Tier 5, nahm auch dieses Kaninchen während der Behandlungsdauer an Gewicht ab und unter fortschreitender Abmagerung geht es am 14. Juli zu Grunde. Weder im Peritonealexsudat noch im Herzblut und in der Leber lassen sich durch mikroskopische Inspektion wie durch Züchtung von Proben auf Agar Mikroorganismen nachweisen.

Kaninchen 7. Am 18. Mai, 8. Juni und 12. Juli je 5 ccm steriles Meerschweinchenexsudat subkutan. Auch dieses Tier geht schließlich einige Tage nach der letzten Injektion an Kachexie zu Grunde, denn auch in diesem Falle konnten weder mikroskopisch noch kulturell Mikroorganismen entdeckt werden, die eventuell den Tod durch eine interkurrente Infektion hätten herbeiführen können.

Meerschweinchen 3 (Angora). Am 3. April subkutane Injektion von 5 ccm Exsudat aus der Pleurahöhle eines Meerschweinchens, das nach Infektion mit 1 Oese 24-stündiger Friedländer-Kultur nach 16 Stunden gestorben war. Nach einigen Tagen hatte sich ein derbes, vom Rippenbogen bis ins Becken reichendes, ca. 3 cm breites Infiltrat ausgebildet, das nach 3 Wochen vollständig verschwunden war. Am 6. Mai 4 ccm und am 8. Juni $2\frac{1}{2}$ ccm Meerschweinchenexsudat. Am 9. Juli wurde das Tier tot aufgefunden. Das Infiltrat, das sich nach der letzten Injektion gebildet hatte, war inzwischen nekrotisch zerfallen und das Tier ließ die Zeichen einer allgemeinen Abmagerung erkennen. Weder im Peritonealexsudat noch in den inneren Organen ließen sich mikroskopisch und kulturell Mikroorganismen nachweisen.

Meerschweinchen 4 (Angora). Am 7. April 5 ccm, am 6. Mai 5 ccm, am 8. Juni $2\frac{1}{2}$ ccm, am 12. Juli 5 ccm und am 11. Aug. $2\frac{1}{2}$ ccm Meerschweinchenexsudat subkutan in die Bauchhaut. Nach den Injektionen kam es zwar zur Ausbildung von Infiltraten, die aber nach kurzer Zeit wieder zurückgingen.

Am 25. Aug. $\frac{1}{10}$ Oese lebender Kultur intraperitoneal. Bis auf eine vorübergehende Mattigkeit zeigte das Tier keine Krankheitserscheinungen und konnte am Leben erhalten werden.

Meerschweinchen 5. Am 7. April und 6. Mai je 5 ccm Meerschweinchenexsudat subkutan in die Bauchhaut. Am 28. Mai früh wurde das Tier tot aufgefunden, nachdem es vorher hochgradig abgemagert war. Auch hier erwiesen sich Peritonealexsudat und die inneren Organe mikroskopisch und kulturell als steril.

Meerschweinchen 6. Am 8. Juni $2\frac{1}{2}$ ccm, am 12. Juli 5 ccm und am 11. Aug. $2\frac{1}{2}$ ccm Meerschweinchenexsudat subkutan. Am 22. Aug. ging das Tier zu Grunde; der mikroskopische und kulturelle Befund negativ.

Meerschweinchen 7. Am 20. März und 3. April je 5 ccm steriles Meerschweinchenexsudat subkutan. Nach der letzten Injektion bildete sich ein strangförmiges, derbes, ca. 2 ccm breites Infiltrat. Unter zunehmender Abmagerung ging das Tier am 26. April zu Grunde. Bei der Sektion zeigte sich an der Injektionsstelle ein ca. bohnengroßer Eiterherd, in welchem sich zahlreiche Leukocyten, aber keine Mikroorganismen vorfinden. Leber und Milz im mikroskopischen Präparate wie in der Kultur steril.

Wie diese Protokolle bezeugen, gelang es von den mit Exsudaten immunisierten Tieren nur ein Kaninchen und ein Meerschweinchen am Leben zu erhalten, alle übrigen Tiere gingen längere oder kürzere Zeit nach der letzten Injektion unter kachektischen Erscheinungen zu Grunde. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich darin gelegen, daß es nicht leicht ist, bei dem verwendeten Mikroorganismus vollständig bacillenfreie Exsudate zu gewinnen, und zweifellos handelt es sich in unserem Falle um die Wirkung der aus den Bacillenleibern stammenden Giftstoffe. Es treten also dieselben Erscheinungen zu Tage wie bei der Immunisierung mit abgetöteten Kulturen, bestehend in starker lokaler Reaktion in Form von ausgebreiteten Infiltraten, die später nekrotisch zerfallen und unter längerer Kachexie zum Tode führen.

IV. Schlußbemerkungen.

Fassen wir kurz die Resultate unserer Immunisierungsversuche zusammen, so ergibt sich daraus folgendes:

- 1) Von den mit lebenden Kulturen immunisierten 3 Kaninchen überlebte nur eines den Immunisierungsprozeß und dieses Tier überstand auch die Infektion mit einer Mikrobienmenge, welche um wenig die einfach letale Dosis überschritt.
- 2) Von den 2 Meerschweinchen, die mit abgetöteter Kultur behandelt wurden, starb eines während der Immunisierungsdauer, während das zweite die Infektion mit der für normale Tiere sicher tödlichen Dosis vertrug.
- 3) Mit Exsudaten wurden 3 Kaninchen und 5 Meerschweinchen immunisiert; von den 3 Kaninchen überwand eines die intraperitoneale Einverleibung der sicher tödlichen Dosis, während die zwei anderen vor der Prüfung des Immunisierungserfolges erlagen. Von den 5 Meerschweinchen starben 4 vor Ablauf des Immunisierungsprozesses, eines blieb am Leben und überstand auch die intraperitoneale Injektion von einer mehrfach tödlichen Dosis des Mikrobienmaterials.

Wesentlich günstiger als bei Immunisierung mit lebenden oder abgetöteten Kulturen gestalteten sich also bei Behandlung der Tiere mit Exsudaten von Pneumobacillen unsere Resultate nicht. Demgegenüber sei noch auf die Resultate Erbens aufmerksam gemacht. Erben gibt an, daß er eine größere Anzahl von Meerschweinchen mit sterilen Rhinokleromexsudaten, einige auch mit Pneumobacillenexsudaten behandelt hat. Ob aber alle in den Versuch genommenen Tiere den Immunisierungsprozeß überlebten, darüber sind allerdings keine Angaben enthalten. Eine Anmerkung bei der Korrektur aber besagt, daß das Pneumobacillenaggressin nicht so sicher Immunität zu erzeugen vermag wie das Sklerombacillenaggressin. An 3 Meerschweinchen, die mit solchen Exsudaten behandelt worden waren, wurde der Immunisierungserfolg geprüft. Ein Tier, das allerdings nur einmal 0,5 ccm Skleromexsudat erhalten hatte, erlag der Infektion, die zwei anderen kamen mit dem Leben davon. Diese 3 angeführten Versuche von Immunisierung gegen Sklerombacillen, von denen übrigens in einem Falle die Immunisierungswirkung versagte, scheinen denn doch zu wenig zu sein, um die Behauptung aufzustellen, daß der Unterschied gegenüber den Resultaten der früheren Forscher ein ganz eklatanter sei, und daß sich nunmehr eine Immunisierung gegen diese Art von Mikroorganismen ohne jeden Tierverlust erzielen läßt. Denn wie die obigen Beispiele zeigen, bleibt bei jeder Immunisierungsart das eine oder andere Tier am Leben und ein besonders augenfälliger Unterschied gegenüber den bisher erreichten Graden der Immunität geht auch aus den weiteren Versuchen Erbens nicht hervor, denn gegen frische tierische, sogenannte Exsudatbacillen versagte die Schutzwirkung vollständig. Auch hochimmunisierte Tiere erlagen bei Infektion mit ganz geringen Mengen frischen Exsudates in ganz derselben Zeit als die Kontrolltiere.

Schließlich sei noch angeführt, daß wir bei unseren Immunisierungsversuchen auch ein Kaninchen mit Kulturfiltraten nach Neisser-Shiga und zwar 4mal in Zwischenräumen von je 4 Wochen injizierten und daß dieses Tier nach Ablauf der Immunisierungszeit die mehrfach töd-

liche Dosis von Pneumobacillen bei intraperitonealer Einverleibung derselben ganz gut überstanden hat.

Wenn wir auch die Möglichkeit einer Immunisierung gegen Kapselbacillen mit Exsudaten nicht in Abrede stellen wollen, so halten wir es doch auf Grund unserer eigenen Versuche und teilweise auch auf Grund der Versuche Erbens nicht für bewiesen, daß die Injektion von steriler Exsudatflüssigkeit einen Fortschritt in der Immunisierung gegen diese Art von Mikroorganismen darstellt. Es gestaltet sich vielleicht die Durchführung der Immunisierung mit den Pneumobacillen etwas schwieriger und komplizierter als mit den übrigen pathogenen Mikroorganismen, weil es nicht leicht möglich ist, die Exsudate vollständig von den Keimen zu befreien. Aber gesetzt auch den Fall, es wären in den Exsudaten der an Infektion mit Friedländer-Bacillen gestorbenen Tiere Aggressine im Sinne Bails vorhanden gewesen, so fällt doch die Tatsache auf, daß die großen Mengen der mit den Exsudaten injizierten Angriffsstoffe nicht im stande waren, nur irgendwie eine Aenderung im Reaktionsverlauf des Immunisierungsprozesses hervorzubringen. Die Infiltrate bildeten sich nach der letzten Injektion genau in der gleichen Stärke wie nach der ersten Injektion, die Tiere zeigten nicht die mindeste Spur einer vermehrten Resistenz und die Mehrzahl derselben ging an kachektischen Erscheinungen genau so wie die mit abgetöteten Kulturen behandelten Tiere zu Grunde. Die von uns angestellten Versuche mit Pneumobacillen sind daher nicht geeignet, der Aggressintheorie Bails eine Stütze zu verleihen. Die sogenannten Aggressine sind auch hier nur ausgelaugte Bakterienproteine oder Stoffwechselprodukte der Mikroben.

Nachdruck verboten.

Ueber eine Prioritätsfrage in Bezug auf Aggressine und aggressinische Vaccine.

Note von Prof. Dr. Ivo Bandi,

Mitdirektor des serotherapeutischen toskanischen Institutes in Siena.

(Deutsch von O. v. Negri.)

In einem kurzen vorläufigen Berichte, welcher am 25. Okt. 1899 unter dem Titel „Un nuovo metodo di preparazione del vaccino antipestoso“ veröffentlicht wurde, teilten Terni und ich die Ergebnisse einiger von uns angestellten Versuche mit, bei welchen wir folgende bemerkenswerte neue Vorfälle nachweisen konnten:

1) Der Bacillus der Beulenpest, welcher in der Bauchhöhle empfindlicher Tiere gezüchtet wird, bringt eine äußerst schnell verlaufende Bauchfellentzündung mit sehr reichlichem Exsudate hervor; in diesem Exsudate treten Prinzipien besonderer Toxizität auf, wie sie bei den auf den gewöhnlichen Nährsubstraten ausgeführten Kulturen des Beulenpestbacillus nicht vorkommen.

2) In den so erhaltenen Exsudaten bemerkt man außer diesen besonderen giftigen Stoffen noch protektive thermolabile Prinzipien.

Als wir diese zwei Tatsachen nachgewiesen hatten, suchten wir auf dem praktischen Gebiete aus diesen zwei Prinzipien Nutzen zu ziehen, die, wie wir uns damals ausdrückten, der vereinten Wirkung des im empfänglichen Organismus gezüchteten Pestbacillus und der Reaktion dieses letzteren gegen den Einfall des pestogenetischen Bacillus ihr Dasein verdankten.

Und dies taten wir, indem wir den Gebrauch eines mit den sterilisierten pestösen Exsudaten zubereiteten Vaccins anrieten; und ungeachtet der von verschiedenen Seiten uns zugekommenen Anfechtungen wurde dieses Vaccin mit vorzüglichen Resultaten in großem Umfange, besonders in Brasilien, am Menschen versucht. Das Vaccin wurde dort offiziell adoptiert und im föderalen bakteriologischen Institute von Rio de Janeiro und im serotherapeutischen Institute des Staates von S. Paulo zubereitet.

Der Wirkungsmechanismus dieses antipestösen Vaccins fußte also nach unserer Annahme auf der Bestimmung der aktiven Immunität der in den bakteriischen Körpern enthaltenen Gifte und eines besonderen im angesteckten Organismus entstandenen Prinzipiums, an dessen Bildung auch der Organismus teilnahm. Aber außer der vaccinierenden Wirkung erkannten wir in unserem Vaccin auch eine protektive Wirkung, welche von den bei seinem Kampfe gegen die Infektion im Organismus selbst entstandenen Prinzipien herrührte. Diese Prinzipien waren mit den Seroalbuminen verbunden, die in den Exsudaten enthalten waren, und die wir bei einer Temperatur von nicht weniger als 60° sterilisierten, eben um diese thermolabilen Prinzipien nicht zu vertilgen, da sie in den Exsudaten in nicht beträchtlicher Menge vorhanden sind, weswegen wir eben damals sie zu verstärken anrieten. Die Verstärkung sollte dadurch geschehen, daß man dem mit unserer Methode zubereiteten antipestösen Vaccin gewisse Mengen antipestösen Serums hinzufügen sollte, um die Serovaccination auszuführen. Die Schriften, welche diese unsere Forschungen betreffen, wurden in Messina im Oktober 1899 bei der Typographie des „Progreso“, in demselben Jahre in der „Revue d'Hygiène“ von Paris, später, 1900, in der „Deutschen medizinischen Wochenschrift“, im „Brazil Medico“ von Rio de Janeiro und in der „Revista medica“ von S. Paulo veröffentlicht. Unsere Studien wurden damals nur mit kritischen Absichten in Betracht genommen und kamen in Vergessenheit, woraus sie, unbewußterweise, erst nach 5 Jahren von Bail gezogen wurden, welcher das Studium über die Toxizität der peritonealen und pleuritischen, von den infektiösen Keimen hervorgebrachten Exsudate wieder aufnahm. Bail fing vom Bacillus der Tuberkulose an und wies das Vorhandensein der zwei von uns schon beschriebenen antagonistischen Prinzipien nach, die er bezw. „aggressina“ und „antiaggressina“ benannte. Später bestätigten neue Forschungen von Bail und seinen Anhängern diese Tatsachen, wobei sie endlich zu einer Reihe praktischer Studien kamen, in welchen das, was aus unseren Forschungen bekannt war, nur wiederholt und bis zur Zubereitung der aggressinischen Vaccine erweitert wurde; diese Impfstoffe wurden aus sterilisierten Exsudaten gezogen, welche von mit infektiösen Keimen injizierten Tieren herrührten. Wie man sieht, handelte es sich also um nichts mehr und nichts weniger als um das, was wir in mehr als genügend erschöpfender Weise schon seit 1899 ausgeführt hatten.

Zum Tatbestande übergehend, will ich bemerken, wie im Centralbl. f. Bakt. etc. Orig. Bd. XXXIX. No. 1 unter dem Titel: „Ueber eine neue sichere und gefahrlose Immunisierung gegen die Pest“ Hueppe und Kikuchi eine kurze Note veröffentlicht haben, um, wie sie sich ausdrücken, die Priorität dieser neuen Immunisierungsmethode gegen die Pest, welche eben darin bestehen sollte, rezeptiven Tieren gewisse Mengen sterilisierter pestöser Exsudate einzuzimpfen, zuzusichern!

Bemerkenswert ist auch der Umstand, daß den Herren Hueppe und Kikuchi unsere vorläufige Mitteilung, die in der Deutschen medizinischen Wochenschrift von 1900 unter dem Titel: „Bereitung der antipestösen Lymphe aus dem peritonealen Exsudate der infizierten Tiere“ erschienen ist, entgangen ist. Schon vor mehreren Monaten hatte Slavo in einer der kgl. Accademia dei Fisiocritici zu Siena mitgeteilten Note, die in der Gazzetta delle Cliniche e degli Ospedali unter dem Titel: „Sulla peritonite tubercolare“ veröffentlicht wurde, uns die Priorität der Studien über die Aggressine und die aggressinischen Vaccine zuerkannt, wobei er eben richtig bemerkte, wie es nicht genügend sei, die Worte „vaccinierende Stoffe“ („sostanze vaccinanti“) durch den Ausdruck Aggressine zu ersetzen, um sich in dem Glauben gerechtfertigt zu wähnen, einen originellen Begriff festgestellt zu haben. Da es aber scheint, daß den Worten Slavos kein besseres Glück zu teil geworden ist, als den unsrigen, habe ich auf diesen Gegenstand zurückkehren wollen, besonders jetzt, wo außer den schon erwähnten Versuchen von Hueppe und Kikuchi noch die neuesten Versuche von Weil über die Schweineseuche wiederum den praktischen Wert der aggressinischen Vaccine hervorheben, den man im Jahre 1899, d. h. zur Zeit unserer Studien über das aggressinische Vaccin, durchaus nicht anerkennen wollte.

Siena, 13. Juli 1906.

Nachdruck verboten.

Bakterienextrakt und Komplementablenkung.

[Aus dem hygienischen Institut der deutschen Universität in Prag
(Vorstand: Prof. Hueppe).]

Von Dr. Oskar Axamit.

(Schluß.)

Derselbe Versuch wurde auf die Weise wiederholt, daß Cholera-vibrionenaufschwemmungen mittels derselben Sera bereitet, dann aber 2 Stunden bei 60° C erhitzt wurden (s. Tabelle V).

Diese Tabelle lehrt uns, daß Schweineserum am besten extrahiert, hierauf Schafserum, aber auch Pferdeserumextrakt bei der Verdünnung von 0,05 und Rindererumextrakt bei der von 0,1, da das Pferdeserum und Schweineserum durch Erhitzen auf 60° C inaktiviert waren und ihre komplementäre Wirkung zerstört wurde, wie die Kontrolle zeigt. Diese Versuche wurden mit Sera verschiedener Tiere derselben Art mit demselben Erfolge wiederholt.

Tabelle V.

Cholera vibrionenkultur mit Pferdeserum 2 Std. bei 60° C	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 ‰	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,15	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	fast komplett gelöst
0,05	0,15		0,01	1 "	Hemmung
0,1	0,15		0,01	1 "	deutliche Hemmung
0,2	0,15		0,01	1 "	starke Hemmung
0,1	—		0,01	1 "	⊕
—	0,15		0,01	1 "	komplett gelöst
Cholera vibrionenkultur mit Schafserum 2 Std. bei 60° C	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 ‰	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,15	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	Hemmung
0,05	0,15		0,01	1 "	deutliche Hemmung
0,1	0,15		0,01	1 "	starke "
0,2	0,15		0,01	1 "	absolute "
0,1	—		0,01	1 "	⊕ "
Cholera vibrionenkultur mit Rinderserum 2 Std. bei 60° C	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 ‰	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,15	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,15		0,01	1 "	fast komplett gelöst
0,1	0,15		0,01	1 "	Hemmung
0,2	0,15		0,01	1 "	starke Hemmung
0,1	—		0,01	1 "	⊕
Cholera vibrionenkultur mit Schweineserum 2 Std. bei 60° C	Komplement Kaninchen- serum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 ‰	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,15	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	fast komplett gelöst
0,05	0,15		0,01	1 "	absolute Hemmung
0,1	0,15		0,01	1 "	" "
0,2	0,15		0,01	1 "	" "
0,1	—		0,01	1 "	⊕ "

Die weitere Tabelle soll als Kontrolle zu den vorangehenden Versuchen dienen, indem Sera von denselben Tierarten angewendet wurden, die, ohne mit Cholera vibrionen vorbehandelt zu sein, einmal 24 Stunden im Schüttelapparate geschüttelt, ein anderes Mal auf 60° C erhitzt waren.

Tabelle VI.

Pferdeserum 48 Std. bei 20° C	Komplement Meerschwein- chenserum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 ‰	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,05	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,05		0,01	1 "	" "
0,1	0,05		0,01	1 "	" "
0,2	0,05		0,01	1 "	" "
0,1	—		0,01	1 "	" "
—	0,05		0,01	1 "	" "

Schafserum 48 Std. bei 20° C	Komplement Meerschweinchen serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	Rinderserum 48 Std. bei 20° C
0,01	0,05	1 St. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,05		0,01	1 "	
0,1	0,05		0,01	1 "	
0,2	0,05		0,01	1 "	
0,1	—		0,01	1 "	
Rinderserum 48 Std. bei 20° C	Komplement Meerschweinchen serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,05	1 St. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,05		0,01	1 "	
0,1	0,05		0,01	1 "	
0,2	0,05		0,01	1 "	
0,1	—		0,01	1 "	
Schweineserum 48 Std. bei 20° C	Komplement Meerschweinchen serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,05	1 St. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,05		0,01	1 "	
0,1	0,05		0,01	1 "	
0,2	0,05		0,01	1 "	
0,1	—		0,01	1 "	

Tabelle VII.

Pferdeserum 2 Std. bei 60° C	Komplement Meerschweinchen serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,05	1 St. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,05		0,01	1 "	
0,1	0,05		0,01	1 "	
0,2	0,05		0,01	1 "	
0,1	—		0,01	1 "	
—	0,05		0,01	1 "	komplett gelöst
Schafserum 2 Std. bei 60° C	Komplement Meerschweinchen serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,05	1 St. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,05		0,01	1 "	
0,1	0,05		0,01	1 "	
0,2	0,05		0,01	1 "	
0,1	—		0,01	1 "	
Rinderserum 2 Std. bei 60° C	Komplement Meerschweinchen serum		Ambozeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,05	1 St. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,05		0,01	1 "	
0,1	0,05		0,01	1 "	
0,2	0,05		0,01	1 "	
0,1	—		0,01	1 "	

Schweineserum 2 Std. bei 60° C	Komplement Meerschwein- chenserum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,05	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,05		0,01	1 "	" "
0,1	0,05		0,01	1 "	" "
0,2	0,05		0,01	1 "	" "
0,1	—		0,01	1 "	" "

Diese Tabellen zeigen, daß die Sera allein bis zur Menge von 0,2 keine hemmende Wirkung ausüben, sondern daß dieselbe nur durch die Leibesbestandteile der extrahierten Bakterien bedingt sein kann.

Die weitere Aufgabe war, zu bestimmen, wie sich eine lebende Kultur zum Komplement verhält. Zu dem Zwecke wurde $\frac{1}{2}$ ccm destillierten Wassers zu einer Cholera-vibrionenkultur mittels einer Pipette zugesetzt und eine Aufschwemmung bereitet, von der verschiedene Mengen zum Komplement hinzugefügt und die beiden Substanzen eine Stunde bei 37° C im Thermostaten aufbewahrt wurden.

Tabelle VIII.

Cholera-vibrionen-auf- schwemmung	Komplement Meerschwein- chenserum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,01	0,05	1 Std. b. 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,05	0,05		0,01	1 "	" "
0,1	0,05		0,01	1 "	" Hemmung
0,2	0,05		0,01	1 "	sehr starke Hemmung
0,1	0,05		0,01	1 "	absolute "

Aus diesem Versuche geht hervor, daß auch lebende Cholera-vibrionen, und zwar bei der gewählten Aufschwemmung in der Menge von 0,2 ccm, das Komplement absorbieren. Berechnen wir dies auf eine Kultur, so entspricht die hemmende Wirkung dieser Aufschwemmung etwa der einer halben Kultur. Da von einem Cholera-vibrionenextrakt, mag er durch Schütteln bei Zimmertemperatur oder durch 2-stündiges Erhitzen bei 60° C bereitet werden, 0,2, ja sogar 0,1 hemmen, haben die Bakterienextrakte 10–20mal stärker hemmende Wirkung als eine lebende Cholera-vibrionenkultur.

In dem folgenden Versuche sollte die hemmende Wirkung dadurch verstärkt werden, daß eine Cholera-vibrionenkultur in 2 ccm Kochsalz-lösung verteilt und diese Aufschwemmung 2 Stunden bei 60° C extrahiert wurde. Mit dem auf diese Weise erhaltenen Extrakte wurde nach einem Tage eine zweite Kultur und schließlich eine dritte extrahiert, so daß der zu dem nächsten Versuche verwendete Extrakt 3mal nach-einander, d. i. aus 3 Kulturen hergestellt war.

Tabelle IX.

3mal extrahierter Extrakt	Komplement Meerschwein- chenserum		Ambo- zeptor	Rinderblut 5 %	2 Std. bei 37°, dann 24 Std. in der Kälte
0,001	0,05	1 Std. bei 37° C	0,01	1 ccm	komplett gelöst
0,005	0,05		0,01	1 "	" "
0,01	0,05		0,01	1 "	" "
0,05	0,05		0,01	1 "	fast " komplett gelöst
0,1	0,05		0,01	1 "	sehr starke Hemmung
0,2	0,05		0,01	1 "	absolute "

Wenn wir die Resultate dieser Tabelle mit jenen der Tabelle III vergleichen, so sehen wir, daß durch wiederholtes Extrahieren keine bemerkenswerte Verstärkung der hemmenden Wirkung der Extrakte erzielt werden konnte.

Es war von Interesse, zu untersuchen, nach welchem Mechanismus der Extrakt die Wirkung des Komplementes verhindere. Der Extrakt kann auf die Blutkörperchen, auf den Ambozeptor, und zwar auf seine cytophile oder komplementophile Gruppe, oder auf das Komplement direkt einwirken. Um die erste Eventualität nachzuweisen, wurden die roten Blutkörperchen in 5-proz. Verdünnung mit der sicher komplementhemmenden Dosis von 0,2 Choleravibrionenextrakt vermischt, 1 Stunde der Temperatur von 37° C im Brutschrank ausgesetzt, hierauf 2mal gewaschen, zentrifugiert und Ambozeptor (0,01 ccm) und Meerschweinchenkomplement (0,07 ccm) hinzugefügt. In allen so behandelten Röhrchen trat komplette Hämolyse ein, ein Beweis, daß der Extrakt die roten Blutkörperchen unbeeinflusst läßt.

Die Einwirkung des Extraktes auf den Ambozeptor mußte nach zwei Richtungen hin untersucht werden. Die Einwirkung auf die cytophile Gruppe ließ sich dadurch ausschließen, daß der mit dem Extrakte vermischte Ambozeptor nach Hinzufügen der roten Blutkörperchen an dieselben gebunden wurde, denn die auf diese Weise behandelten roten Blutzellen, nachdem sie 2mal gewaschen waren und nachdem Meerschweinchenkomplement (0,12 ccm) zugesetzt war, glatt gelöst. Dieser Versuch ist auch beweisend nach der zweiten Richtung hin, nämlich daß der Extrakt nicht auf die komplementophile Gruppe des Ambozeptors wirkt.

Läßt man den Extrakt auf das Komplement einwirken, so gelangt letzteres nicht zur Wirkung, denn mit Ambozeptor 0,01 ccm beladene rote Blutkörperchen (1 ccm einer 5-proz. Verdünnung) werden von dem Extrakt-(0,2 ccm) Komplement-(Meerschweinchenkomplement 0,12 ccm) Gemisch nicht aufgelöst. Diese roten Blutzellen wurden jedoch sofort gelöst, wenn nach Abzentrifugieren und zweimaligem Waschen demselben frisches Komplement hinzugefügt wurde. Andererseits aber enthält die überstehende Flüssigkeit durch Einwirkung des Extraktes kein Komplement, denn nach Einwirkung derselben zentrifugierte, mit Ambozeptor beladene rote Blutkörperchen bleiben ungelöst.

Was nun den Mechanismus der Wirkung der Bakterienextrakte betrifft, so kann man aus den mitgeteilten Versuchen nur so viel schließen, daß der Extrakt weder an die roten Blutkörperchen noch auf die bindenden Gruppen des Ambozeptors, sondern direkt auf das Komplement wirkt.

Wir können jedoch nach unseren Versuchen nicht behaupten, ob die Einwirkung auf das Komplement durch den Extrakt mit oder ohne Vermittelung normaler Ambozeptoren geschieht. So viel ist aber sicher, daß ein spezifisch erzeugter Ambozeptor für die hemmende Wirkung von Bakterienextrakten nicht in Betracht zu kommen braucht. Die Mitwirkung von Ambozeptoren bei der Komplementhemmung scheint aus dem Grunde nicht wahrscheinlich, weil bereits in früheren Arbeiten [Bail und Kikuchi (6), Weil (7)] gezeigt werden konnte, daß Extrakte (freie Rezeptoren) sich überhaupt nicht mit Ambozeptoren verbinden.

Eher scheint uns möglich, daß Präzipitationsvorgänge, wenn sie auch nicht sichtbar zu Tage treten [Friedberger (8)], hierbei eine Rolle spielen.

Noch ein Versuch blieb übrig, und zwar, ob sich die Bakterienextrakte inaktivieren lassen oder nicht. Zu diesem Zwecke wurde ein Extrakt, dessen 0,1 ccm sicher gehemmt hat, in Röhrchen verteilt, diese wurden dann auf verschiedene Temperaturen (von 80—100° C) 1 Stunde erhitzt. Zu diesen auf genannte Weise behandelten Extrakten wurde dann Meerschweinchenkomplement 0,07 ccm und nach 1 Stunde (bei 37° C) rote, mit Ambozeptor beladene Blutkörperchen beigesetzt. Nach 2 Stunden fand vollständige Hemmung der Hämolyse statt, ein Beweis, daß die Extrakte sich durch Hitze nicht inaktivieren lassen.

Literatur.

- 1) Bordet und Gengou, Annal. de l'Inst. Pasteur. T. XVI. 1902.
- 2) Gay, Centrabl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XXXIX. Heft 5.
- 3) Moreschi, Berliner klin. Wochenschr. 1906. No. 4.
- 4) Wassermann und Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 12.
- 5) Weil und Nakayama, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 21.
- 6) Bail und Kikuchi, Arch. f. Hyg. Bd. LIII.
- 7) Weil, Arch. f. Hyg. Bd. LIII.
- 8) Friedberger, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 15.

Nachdruck verboten.

Ueber die Hämolyse durch Galle und die Gewinnung von die Gallenhämolyse hemmendem Serum.

[Aus der med. Klinik der Universität Würzburg, Direktor: Geheimrat Prof. Dr. v. Leube.]

Von Dr. H. Lüdke, Assistent der med. Klinik.

Die rote Blutkörperchen lösende Fähigkeit der Galle wurde bereits 1840 von Hünefeld (1) entdeckt, und 14 Jahre später wurde diese Eigenschaft der Galle von v. Dusch (2) auf die gallensauren Salze übertragen. Dusch fand zudem, daß die gallensauren Salze auch Leberzellen und Eiterkörperchen aufzulösen im stande waren. Weitere Untersuchungen führten Dusch zu der Ansicht, daß die gallensauren Salze, die bei ikterischen Zuständen ihre deletären Wirkungen im Blutkreislauf äußerten, zu schweren Symptomen von seiten des Nervensystems Veranlassung geben könnten, daß ferner die toxischen Wirkungen der gallensauren Salze zur Erklärung der Genese der akuten gelben Leberatrophie verwertbar wären.

Von Frerichs (3) wurden dann die Angaben und Hypothesen Duschs stark angezweifelt; Frerichs glaubte der Blutkörperchen lösenden Eigenschaft der Galle im erkrankten Organismus keinerlei schädigende Einflüsse zuschreiben zu dürfen. Leyden (4) nahm jedoch wieder die frühere Anschauung über die Giftigkeit der gallensauren Salze auf und betonte besonders deren Blutkörperchen zerstörende Fähigkeit, durch deren Vermittelung erst eine toxische Einwirkung auf die einzelnen Organe ausgeübt, Herzschwäche und komatöse Zustände hervorgerufen würden und fettige Degeneration von Leberzellen und Nierenepithelien entstünden.

Weitere Untersuchungen anderer Autoren [Koloman Müller (5), Feltz und Ritter (6)] bestätigten im wesentlichen die Leydenschen Angaben über die Giftigkeit der gallensauren Salze.

Von Rywosch (7) wurden schließlich wertvolle vergleichende Untersuchungen über die Giftigkeit der verschiedenen gallensauren Salze angestellt und eingehende Experimente zur Erklärung der cholämischen Intoxikation unternommen.

Wir haben in den vorliegenden Untersuchungen die Gallenhämolyse vom Standpunkt biologischer Forschungen zu behandeln versucht: Wir versuchten den Nachweis zu erbringen, ob bei Ueberschwemmung des tierischen Organismus mit Galle und spezifisch wirksamen Gallenbestandteilen schließlich eine Art von Resistenz gegenüber der lytischen Fähigkeit der Galle zu erzielen war, die sich auf das Erscheinen reaktiver, antihämolytisch wirksamer Substanzen im Serum zurückführen ließ.

Wir bringen zunächst im folgenden in Kürze die hauptsächlichsten Ergebnisse unserer tabellarischen Aufzeichnungen über die Hämolyse verschiedener Blutkörperchenarten durch Galle differenter Tiere. Benutzt wurden 5-proz. Aufschwemmungen der Erythrocyten in 0,875-proz. steriler Kochsalzlösung; zu je 1 ccm dieser Aufschwemmungen wurden fallende Mengen der Galle zugesetzt und die Lösung bei zweistündigem Verweilen des Blutgallegemisches im Brutschrank, bei fehlender Hämolyse noch bei nachträglichem Stehenlassen bei Zimmertemperatur während 16 Stunden beobachtet.

Ochsengalle brachte Ochsenblutkörperchen bei Zusatz von 0,8 und 0,5 ccm noch prompt nach 2 Stunden zur Lösung; bei Zufügung von 0,3 ccm trat gewöhnlich nach 2 Stunden bei 37° C und 16 Stunden bei Zimmertemperatur schwächere Lösung auf; 0,1 ccm verursachte keine Hämolyse.

Hammelblutkörperchen wurden noch bei 0,3 ccm Zusatz gelöst, bei 0,1 fehlte die Auflösung.

Schweineblutkörperchen wurden in fast allen Fällen noch bei 0,3 Ochsengallezusatz gelöst; bei 0,1 ccm Zusatz trat meist schwächere Lösung ein; bei 0,08 und 0,05 Zusatz war bisweilen nach 2 Stunden bei 37° C stärkerer oder schwächerer Hämoglobinaustritt konstatierbar.

Ziegenblutkörperchen wurden nur bei Zusatz von 0,5 ccm Ochsengalle zur völligen Zerstörung gebracht; bei 0,3 ccm trat erst nach 16 Stunden bei Zimmertemperatur schwächere Lösung ein.

Pferdeblutkörperchen wurden noch bei 0,3 ccm Zusatz zur Lösung gebracht; Gansblutkörperchen lösten sich bei 0,8 ccm Ochsengallezusatz erst nach längerer Zeitdauer; gewöhnlich nach 8 bis 10 Stunden bei 37° C.

Kaninchenblutkörperchen lösten sich bei 0,5 ccm Ochsengallezusatz; bei 0,3 ccm trat nur geringfügige Lösung auf. Meerschweinchenblutkörperchen wurden bisweilen noch bei 0,1 ccm Zusatz zerstört.

In weiteren Versuchsreihen wurde der Einfluß höherer Temperaturen auf die hämolytische Fähigkeit der Galle geprüft.

Ochsengalle wurde im Wasserbad bei 53—60° ½ bis 1 Stunde lang erhitzt; danach wurde eine Abschwächung der hämolytischen Kraft der Galle auf Ochsen-, Hammel-, Schweine-, Ziegen-, Kaninchen-, Meerschweinchen- und Pferdeblutkörperchen nicht beobachtet.

Auch bei einständigem Erhitzen der Ochsengalle auf 70—80° war eine irgendwie bemerkenswerte Einbuße der hämolytischen Fähigkeit auf diese Blutkörperchenart nicht zu konstatieren. Auch nach Erhitzen bis 100° war die lösende Kraft der Ochsengalle unverändert.

Ochsengalle, die durch Silberschmidtsche Tonfilter filtriert war,

behielt ebenfalls ihre hämolytische Fähigkeit auf die differentesten Blutkörperchen bei.

Häufiger war, nachdem bei geringeren Zusätzen der Galle nach zweistündigem Verweilen im Brutschrank nur unvollständige Lösung eingetreten war, nach längerem Stehenlassen des Blutgallegemisches eine Zunahme der Hämolyse zu konstatieren, in anderen Fällen wenigstens ein intensiverer Blutfarbstoffaustritt zu beachten. Im Gegensatz zur Lösung durch echte Hämolsine verlief der Lösungsprozeß durch Galle meist langsamer.

Hammelgalle in Mengen von 0,8, 0,5 und 0,3 ccm zu Hammelblut zugesetzt, bewirkte nach 2 Stunden bei 37° C komplette Hämolyse. Schweineblut wurde noch bei 0,3 ccm Zusatz von Hammelgalle gelöst; bei 0,1 ccm trat nur schwache Lösung ein. Ähnlich verhielten sich die Lösungsverhältnisse von Ochsenblutkörperchen durch Hammelgalle. Auffälliger war der rasche, fast sofort nach dem Gallezusatz erfolgte Zerstörungsprozeß der Hundeblytkörperchen, die noch bei 0,2 ccm Hammelgallezusatz fast sofort in Lösung gebracht wurden; 0,1 und 0,08 ccm führten erst nach 1 bis 2 Stunden bei 37° C zur Hämolyse.

Eine Abschwächung der Lösungskraft der Hammelgalle durch einständiges Erhitzen bei 100° C wurde nicht beobachtet; eine etwas langsamere Lösung der Hundeblytkörperchen trat allerdings nach dem Erhitzen in einigen Fällen in Erscheinung.

Hundegalle bewirkte noch nach Zusatz von 0,1 ccm zu Hundeblyt vollständige Lösung; ebenso wurde Ochsenblut und Hammelblut bei Zusatz der gleichen Menge von Hundegalle zur Lösung gebracht. Nach Erhitzen der Hundegalle auf 90–100° C erfolgte im allgemeinen keine Abschwächung der Lösungsfähigkeit; nur war in einigen Fällen bei 0,1 ccm Gallezusatz eine etwas schwächere Lösung einzelner Blutsorten konstatierbar.

Schweinegalle erwies sich zur Prüfung ihrer Lösungsfähigkeit gewöhnlich als ungeeignet; infolge ihrer undurchsichtigen, zähflüssigen Konsistenz war ein Lackfarbenwerden der Erythrocyten schwieriger zu beobachten; jedoch führten in einer Reihe von Fällen Zusätze von 0,3 und 0,1 ccm zur Lösung. In anderen Fällen trat die Lösung durch Schweinegalle erst nach längerer Zeit — nach 10 bis 16 Stunden — ein.

Menschengalle erwies sich im allgemeinen weniger hämolytisch wirksam; Dosen von 0,8 ccm brachten Ochsenblutkörperchen kaum zur Lösung; Hammelblut wurde noch bei 0,5 ccm Zusatz stärker gelöst; Schweineblut bisweilen noch bei 0,3 ccm Gallezusatz.

Zu sämtlichen Versuchsreihen war frisch entnommenes Blut und frische, filtrierte Galle verwandt worden. Wesentliche Differenzen in der Lösungsfähigkeit dieser verschiedenen Gallenarten auf differente Blutkörperchen haben wir nicht wahrnehmen können; in einigen Fällen war allerdings eine geringere, in anderen eine stärkere Lösung der Blutkörperchen erfolgt, ebenso war die Zeitdauer, in der die Lösung auftrat, nach eigens zu dem Zweck angestellten Untersuchungen in engeren Grenzen variabel, indem dieselben Erythrocyten schneller, bisweilen langsamer durch die Galle verschiedener Individuen derselben Tierspecies gelöst wurden. Niemals war jedoch ein vollständiges Fehlen der Hämolyse zu beobachten.

Der differenziertere Vorgang der Hämolyse durch Galle war naturgemäß verschieden von der Hämolyse, die durch Normal- oder Immun-

sera hervorgebracht wird. Die gallensauren Salze der Galle, vornehmlich das Natrium taurocholicum, das in 7—10-proz. Lösung die gleichen hämolytischen Prozesse bei Mischung mit differenten Blutkörperchen auslöste, hat nach unseren Untersuchungen den Hauptanteil an der hämolytischen Fähigkeit der verschiedenen Gallenarten. Allerdings erfolgte durch dieselben Quantitäten von taurocholsaurem Natrium, wie diese bei Zusatz von reiner Galle zu Blutkörperchenaufschwemmungen verwandt wurden, eine weit raschere Lösung der Blutkörperchen. Wurde eine Oese einer Blutkörperchenart mit 1 Oese einer 7-proz. Taurocholsäurelösung mikroskopisch beobachtet, so war im Verlauf weniger Minuten eine Zerstörung der größten Mehrzahl der Blutkörperchen wahrzunehmen; dieselben verschwanden blitzschnell, nachdem sich im Zentrum eine Einziehung gebildet hatte, in der Flüssigkeit, ohne Schattenbildung zu hinterlassen. Nur ein relativ sehr geringer Teil resistenterer Blutkörperchen war nach längerer Beobachtungsdauer im Gesichtsfeld erkennbar. Wir konnten in einer Reihe von Versuchen uns von der Richtigkeit der Angaben Rywoschs überzeugen, der eine Auflösung roter Blutkörperchen (vornehmlich von Kälbern) durch taurocholsaures Natrium schon in einer Verdünnung von 1:600 konstatierte.

Die schwerere Lösungsfähigkeit mancher Gallearten, so vornehmlich des Schweineblutes, die Unterschiede in der Lösungskraft von Gallesorten derselben Tierspecies hängen im wesentlichen von der Konsistenz der verwandten Galle ab; dickflüssige, schleimige Galle hemmt die Lösung der hämolytischen Substanzen in beträchtlichem Maße. Je nach der Nahrungszusammensetzung, einzelnen Phasen der Verdauung, event. bei krankhaften Prozessen der Gallenblase, die den Schleimgehalt der Blasen-galle steigern, scheint die Wirksamkeit der hämolytischen Substanzen in der Galle variieren zu können.

Eine Agglutination von Erythrocyten durch differente Gallenarten wurde niemals beobachtet. Erhitzen der Galle bei verschiedenen hohen Temperaturgraden bewirkte nach unseren Erfahrungen kaum jemals eine Verminderung der hämolytischen Kraft der in die Untersuchung gezogenen Gallenarten; nur sehr selten war nach 1- bis 2-stündigem Erhitzen auf 100° C der hämolytische Titre geringer als vor dem Erhitzen.

In einer zweiten Versuchsserie wurde die hemmende Fähigkeit verschiedenen Serumarten auf die hämolytische Kraft differenter Tiergallen untersucht. Wir geben im folgenden aus unseren zahlreichen Versuchstabellen einige Stichproben.

Galle	Serum	Erythrocyten	Lösung nach 2 Std.	Lösung nach 16 Std.
Ochsegalle	0,5 ccm	0,8 ccm	0	0
	0,5 "	0,5 "	0	0
	0,5 "	0,3 "	0	0
	0,5 "	0,1 "	0	0
	—	0,8 "	0	0
	0,5 "	—	vollst.	vollst.
Ochsegalle	0,5 ccm	0,8 ccm	vollst.	vollst.
	0,5 "	0,5 "	"	"
	0,5 "	0,3 "	"	"
	0,5 "	0,1 "	"	"
	—	0,8 "	0	0
	0,5 "	—	vollst.	vollst.

Galle	Serum	Erythrocyten	Lösung nach 2 Std.	Lösung nach 16 Std.
Ochsegalle	0,5 ccm 0,5 " 0,5 " 0,5 " — 0,5 "	Hammelserum 0,8 ccm 0,5 " 0,3 " 0,1 " 0,8 " —	zu 1 ccm 5 Proz. Hammelblut 0 0 0 0 vollst.	0 0 0 0 0 0 vollst.
Hammelgalle	0,8 ccm 0,8 " 0,8 " 0,8 " 0,8 " —	Hammelserum 0,8 ccm 0,5 " 0,3 " 0,1 " — 0,8 "	zu 1 ccm 5 Proz. Hammelblut 0 fast vollst. vollst. 0	0 0 0 0 vollst. 0
Hammelgalle	0,8 ccm 0,8 " 0,8 " 0,8 " 0,8 " —	Hammelserum 0,8 ccm 0,5 " 0,3 " 0,1 " — 0,8 "	zu 1 ccm Schweineblut 0 0 Spur vollst. 0	0 0 0 Spur vollst. 0
Hammelgalle	0,8 ccm 0,5 " 0,3 " 0,1 " 0,8 " —	Hammelserum 0,8 ccm 0,5 " 0,3 " 0,1 " — 0,8 "	zu 1 ccm Ochsenblut 0 0 0 stark vollst. 0	0 0 0 0 fast. vollst. vollst. 0
Schweinegalle	0,8 ccm 0,8 " 0,8 " 0,8 " 0,8 " —	Schweineserum 0,8 ccm 0,5 " 0,3 " 0,1 " — 0,8 "	zu 1 ccm Schweineblut vollst. " " " 0	vollst. (die Mischung ist durchsichtiger ge- worden vollst. " " " 0
Schweinegalle	0,8 ccm 0,8 " 0,8 " 0,8 " 0,8 " —	Schweineserum 0,8 ccm 0,5 " 0,3 " 0,1 " — 0,8 "	zu 1 ccm Ochsenblut vollst. " " " 0	vollst. " " " " 0
Schweinegalle	0,8 ccm 0,8 " 0,8 " 0,8 " 0,8 " —	Schweineserum 0,8 ccm 0,5 " 0,3 " 0,1 " — 0,8 "	zu 1 ccm Hammelblut vollst. " " " 0	vollst. " " " " 0

Wurde das Ochsen Serum $\frac{1}{2}$ —1 Stunde bei 60° erhitzt, so war die Wirkung desselben auf ein Ochsegalle=Ochsenblutgemisch unverändert; durch den Serumzusatz wurde die Lösung der Erythrocyten verhindert. Auch Hammelserum und Schweineserum, das $\frac{1}{2}$ —1 Stunde bei 60—65° erhitzt war, ließ die Lösungsfähigkeit der Hammel- resp. Schweinegalle auf die zugehörigen Blutkörperchen unbeeinflusst.

Im wesentlichen ergaben diese Untersuchungen über die hemmende Fähigkeit verschiedener Tiersera auf die Hämolyse durch Galle diese Resultate: Ochsegalle, die in Mengen von 0,5, seltener 0,3 ccm zu 1 ccm

Ochsenblutkörperchen diese zur vollständigen Lösung brachte, wurde bei Zusatz von 0,8 bis 0,1 ccm Ochsen Serum in dieser hämolytischen Eigenschaft vollkommen gehemmt; bisweilen wurde die Lösung noch durch Zusatz von 0,1 bis 0,08 ccm Ochsen Serum aufgehoben oder wenigstens stärker abgeschwächt. Die hämolytische Fähigkeit der Hammelgalle auf Hammelblut wurde noch bei Zusatz von 0,1 ccm Hammel Serum stärker abgeschwächt, während 0,8, 0,5 und 0,3 ccm Zusatz von Hammel Serum die Lösung durch 0,8 ccm Hammelgalle völlig aufhob. Eine Aufhebung der Hämolyse von Schweineblut durch Schweineserum wurde dagegen seltener konstatiert, meist war nur eine sehr geringe Abschwächung der lösenden Fähigkeit der Schweinegalle nachzuweisen. Die an und für sich bereits schwache Lösung von Ochsenblutkörperchen durch Menschengalle wurde durch Zusatz von Ochsen Serum nicht wesentlich gehemmt; der hemmende Einfluß, den ein Zusatz von Hammel Serum zu einem Hammelblutkörperchen = Menschengallegemisch ausübte, war nur bei größeren Zusatzdosen von Hammel Serum ausgesprochen, auf Schweineblut = Menschengalle übte ein Zusatz von Schweineserum keinen die Lösung behindernden Einfluß aus.

Die Lösung von Kaninchenblutkörperchen durch Kaninchengalle (letztere im Verhältnis 1:3 mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt) wurde durch die größten Zusatzdosen von Kaninchenserum nicht aufgehoben.

Die Erhitzung dieser Serumarten auf 55–60° im Wasserbad ließ diese antihämolytische Eigenschaft unverändert; Zusatz von erhitztem Ochsen Serum z. B. zu einer lösenden Quantität von Ochsen galle hob ebenso wie der Zusatz von unerhitztem Serum die Lösungskraft der Ochsen galle vollständig auf. Am intensivsten war die Hemmung der Gallenhämolyse durch Serum beim Ochsen Serum ausgesprochen, daran schlossen sich in absteigender Hemmungsfähigkeit Hammel Serum und Schweineserum an.

Variationen in den Galleblutkörperchengemischen ergaben ähnliche Resultate. So zeigte Hammel Serum eine stärker hemmende Eigenschaft bei der Auflösung von Hammelblut durch Ochsen galle; wurde Hammel galle zu Ochsenblut gesetzt, so erwies sich ein Zusatz von Hammel Serum ebenfalls stark antihämolytisch. — Wie uns weitere, ähnliche Untersuchungen lehrten, scheinen Hammel Serum und Ochsen Serum in ihrer antihämolytischen Funktion, die sich sowohl der hämolytischen Eigenschaft der Ochsen galle wie der Hammelgalle gegenüber geltend machte, ähnliche Beziehungen aufzuweisen, wie sie von uns bezüglich des Rezeptorenapparates der Erythrocyten dieser beiden Blutarten gefunden wurden.

Andere Untersucher beschäftigten sich mit der Wirkung verschiedener Gallearten im tierischen Organismus, dem sie teils intraperitoneal, teils intravenös und subkutan einverleibt wurde. Die Wirkung der gallensauren Salze auf den Verdauungstraktus war von Bouisson zuerst geprüft worden, der einem Hunde per os 120 (!) g Galle beibrachte und, um das Tier am Erbrechen zu hindern, die Speiseröhre unterband. Der Hund erholte sich bald nach dieser Applikation der Galle per os. Leyden wiederholte diesen Versuch bei einem Kaninchen, das, analog dem ersten Versuch von Bouisson, an heftigem Durchfall erkrankte, und nach fast völliger Abnahme der Freßlust 7 Tage nach der Galfütterung starb. Die Sektion ergab keine Besonderheiten; Gallenfarbstoff trat im Urin nicht auf. Ähnliche Versuche an Hühnern und Kaninchen, die von Rywosch angestellt wurden, ergaben im wesentlichen die gleichen Resultate. Nur große Mengen von Galle wirkten im

Magen schädlich und konnten in einigen Fällen zum Tode der Versuchstiere führen; während bei kleineren Mengen nur Diarrhöen und eine Abnahme der Freßlust konstatiert wurde.

Subkutane Injektionen von gallensauren Salzen wurden von v. Leyden an Fröschen, von Rywosch an Fröschen, Ratten, Kaninchen und Hunden ausgeführt. Die letale Dosis war dabei für das chenocholsaure Natrium am kleinsten; 0,05 g tötete Frösche in kürzester Frist; danach folgten taurocholsaures und cholidinsaures Natrium mit einer letalen Dosis von 0,06—0,07 g. Am wenigsten giftig erwies sich hyocholsaures und glykocholsaures Natrium. Ich habe die Versuche bei Kaninchen durch Injektion von taurocholsaurem Natrium nachgeprüft und kam zu Ergebnissen, die mit denen von Rywosch übereinstimmen. Mittelkräftige (1500—2000 g schwere) Kaninchen gingen bei subkutanen Injektionen von taurocholsaurem Natrium in Dosen von 0,7—1,5 g innerhalb von 2—4 Tagen ein. Ebenso wie Rywosch konstatierte ich nach Verlauf von 3 Tagen einen komatösen Zustand der Versuchstiere, der mit Durchfällen, Verminderung der Freßlust, verminderter Atemfrequenz kompliziert war. Wichtig war, was auch Rywosch hervorhebt, daß die Darmschleimhaut der seziierten Tiere sich stark injiziert präsentierte und der Darminhalt meist blutig war. In beiden Herzkammern fanden sich dicke Klumpen schwarzroten, geronnenen Blutes vor. Diese Injektion der Darmschleimhaut durch Einführung gallensaurer Salze stimmt mit den gleichen Befunden, die von Kobert nach Einführung anderer blutkörperchenlösender Substanzen, wie Supotoxin, Quillajasäure, Senegin, Solvin konstatiert wurde, überein.

Die Wirkung frischer, filtrierter Ochsgalle wie Hammelgalle bei intraperitonealer Applikation wurde in einigen anderen Fällen bei verschiedenen Kaninchen geprüft. Mengen von 3—6 ccm Galle waren bereits im stande, innerhalb weniger Minuten den Exitus unter großen Schmerzen der Versuchstiere herbeizuführen.

Den gleichen deletären Einfluß hatten Incisionen der Gallenblase bei Kaninchen zur Folge. Versuche: Einem grauweißen, 2480 g schweren, männlichen Kaninchen wird nach unter aseptischen Kautelen ausgeführter Durchschneidung der Bauchdecken die Gallenblase incidiert, die Galle fließt in die Peritonealhöhle. Nach ca. 20 Stunden erfolgt der Exitus. Die Sektion ergibt nur geringe Fibrinauflagerungen auf dem Bauchfell, das sonst glatt und glänzend ist.

Bei einem kleinen, 880 g schweren, weiblichen Kaninchen, dessen Gallenblase klein und sehr schwach gefüllt ist, wird die Blase incidiert. Das Tier stirbt nach ca. 24 Stunden; peritonitische Erscheinungen fehlten.

Bei einem graurötlichen, weiblichen, 1400 g schweren Kaninchen wird die Laparotomie und Gallenblasenincision ausgeführt. Während der Operation — kurz nach Uebertritt der Galle in die Bauchhöhle — Kollaps, von dem sich das Tier jedoch bald zu erholen scheint. Nach ca. 16 Stunden Exitus. Sektion ergibt keine Besonderheiten.

Graues, männliches, 1570 g schweres Kaninchen. 5 476 000 E.; 11 500 L.; 60 Proz. Hgb. Gallenblasenincision wird ohne Kollapsercheinungen ausgeführt. Am Morgen nach der Operation: 5 230 000 E.; 14 000 L.; 55—60 Proz. Hgb. Nach 24 Stunden Tod; Sektion belanglos. — Im Urin dieser Tiere war nach der Operation kein Gallenfarbstoff nachzuweisen.

In allen 4 Fällen war der Incision der Gallenblase innerhalb von

16—24 Stunden der Tod der Versuchstiere gefolgt. In den Stunden vor dem Exitus war ein komatöser Zustand der Kaninchen unverkennbar; der Exitus selbst erfolgte ohne Krämpfe, ohne Erbrechen, Durchfälle; die Sektion bot keine Besonderheiten.

In einer größeren Reihe von Fällen wurde die Einwirkung fremder Gallearten wie von taurocholsaurem Natrium bei Kaninchen und Hunden geprüft.

Versuch I. Kaninchen No. 17. Grau, weiblich, 2000 g, 39,3° C.

Blutbefund: 6 168 000 E.; 12 000 L.; 70 Proz. Hgb. Erhält am 4. Nov. 05 4 ccm frischer, filtrierter Ochsen-galle intravenös. Am 5. Nov.: 2250 g, 41,2° C. 5 970 000 E.; 18 000 L.; 60 Proz. Hgb. Am 6. Nov.: 2150 g, 40,5° C. 6 023 000 E.; 18 000 L.; 60 Proz. Hgb. Das Ohr ist um die Injektionsstelle ödematös geschwellt. Am 8. Nov.: 2020 g, 40,2° C. 5 830 000 E.; 16 400 L.; 65 Proz. Hgb. Infolge der ödematösen Schwellung des Ohres, die wahrscheinlich auf subkutane Infiltration mit Galle bei der Injektion zurückzuführen war, wird am 29. Nov. — nach 3 Wochen — wieder injiziert und zwar intravenös in die Ohrvene des anderen Ohres 3 ccm frischer, filtrierter Ochsen-galle. Zählungen der Formelemente des Blutes und Blutfarbstoffbestimmungen fielen aus. Auch das neu-injizierte Ohr schwoll ca. 20 Stunden nach der Injektion dick, teigig an; das Gewicht blieb auf der alten Höhe. 8 Tage nach der letzten Injektion wurden wieder 8 ccm intravenös appliziert; am Tage nach dieser Einspritzung starb das Tier. Die Sektion ergab keine Abweichung von normalen Verhältnissen.

Versuch II. Kaninchen No. 40. Schwarz, weiblich, 2070 g, 39,3° C.

Blutbefund: 5 008 000 E.; 7600 L.; 65 Proz. Hgb. Erhält am 14. Nov. 05 4 ccm frischer, filtrierter Ochsen-galle intravenös. Am 15. Nov.: 2150 g, 39,4° C. 4 408 000 E.; 8000 L.; 60—65 Proz. Hgb. Am 16. Nov.: 2300 g, 39,3° C. 3 516 000 E.; 11 600 L.; 45 Proz. Hgb. An der Injektionsstelle ist eine zirkumskripte ödematöse Schwellung aufgetreten. Am 17. Nov.: 2320 g, 39,5° C. 3 868 000 E.; 12 000 L.; 50 Proz. Hgb.

Versuch III. Kaninchen No. 30. Grau, weiblich, 1480 g, 39,7° C.

Blutbefund: 6 296 000 E.; 8800 L.; 65 Proz. Hgb. Erhält am 22. Nov. 05 3 ccm frischer, filtrierter Ochsen-galle intravenös. Am 23. Nov.: 6 070 000 E.; 10 500 L.; 65 Proz. Hgb. Am 24. Nov.: 5 970 000 E.; 11 200 L.; 60 Proz. Hgb. Am 26. Nov.: 6 135 000 E.; 7200 L.; 65 Proz. Hgb. Auch in diesem Falle trat eine stärkere ödematöse Schwellung des injizierten Ohres in Erscheinung.

Versuch IV. Kaninchen No. 16. Grau, weiblich, 2765 g, 40,0° C.

Blutbefund: 5 876 000 E.; 6400 L.; 65—60 Proz. Hgb. Erhält am 28. Nov. 05 2½ ccm frischer, filtrierter Ochsen-galle intravenös. Am 29. Nov.: 5 980 000 E.; 2800 L.; 70—75 Proz. Hgb. 2600 g; 40,5° C. Am 30. Nov.: 5 648 000 E.; 12 000 L.; 65—60 Proz. Hgb. 2630 g; 39,8° C. Am 2. Dez.: 5 724 000 E.; 10 400 L.; 60 Proz. Hgb. 2700 g; 39,6° C. Am 4. Dez.: 5 820 000 E.; 7300 L.; 65 Proz. Hgb. 2760 g; 39,3° C. Die ödematöse Schwellung des injizierten Ohres war diesmal nur wenig deutlich ausgebildet.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Beobachtungen über die Wirkung der Scharlach-Streptokokkenvaccine.

Von Dr. N. Langowoy,

Assistenzarzt an dem Moskauer St. Wladimir-Kinderhospital.

Mit 9 Kurven.

(Schluß.)

IV. Antonie M., 7 J. alt, Spondylitis. Scharlach nicht durchgemacht. Am 17. Jan., um 11 Uhr vorm., Injektion von 0,5 Vaccine (No. 2). Um 6 Uhr leichtes Erbrechen. 18. Jan., 11 Uhr vorm., lebhaftes Rötung der Injektionsstelle. Ein für den Scharlach typischer, grob und feinkörniger Ausschlag am ganzen Körper. Unbedeutende Röte im Rachen. Zunge blaß. Keine Stomatitis. Kein Albumen im Harn. Puls und Selbstbefinden gut. 19. Jan. Ausschlag blasser. Rachen blaßgefärbt. In der Kultur aus dem Rachen Streptokokken. 20. Jan. Ausschlag verschwunden. Am 24. Jan. Injektion von 1,0 Vaccine (No. 2). 25. Jan. unbedeutende Rötung der Injektionsstelle. 26. Jan. Röte verschwunden. Am 31. Jan. Injektion von 2,0 Vaccine (No. 2). 1. Febr. Unbedeutende Rötung geschwunden. Keine Desquamation (s. Kurve No. 4).

V. Barbara T., 11 J. alt, Synovitis serosa chronica. Den Scharlach nicht durchgemacht. Am 17. Jan., um 11 Uhr vorm., Injektion von 0,5 Vaccine (No. 2). 18. Jan., 11 Uhr vorm., scharlachrote Färbung und feinkörniger Ausschlag über den ganzen Körper; im Rachen ziemlich stark ausgesprochene Angina; leichte Stomatitis; Zunge gerötet; die Papillen heben sich nicht scharf ab. Spuren von Albumen im Harn. Mikroskopisch keine pathologischen Elemente zu finden. Puls und Selbstbefinden gut. 19. Jan. In der Kultur aus dem Rachen wachsen Streptokokken. Ausschlag und Angina blasser. 20. Jan. Ausschlag geschwunden. Der Rachen blaßgefärbt. Am 24. Jan. Injektion von 1,0 Vaccine (No. 2). 25. Jan. leichte Rötung der Injektionsstelle. 26. Jan. Röte verschwunden. Am 31. Jan. Injektion von 2,0 Vaccine (No. 2). 1. Febr. Lokale Erscheinungen fehlen. Keine Desquamation (s. Kurve No. 5).

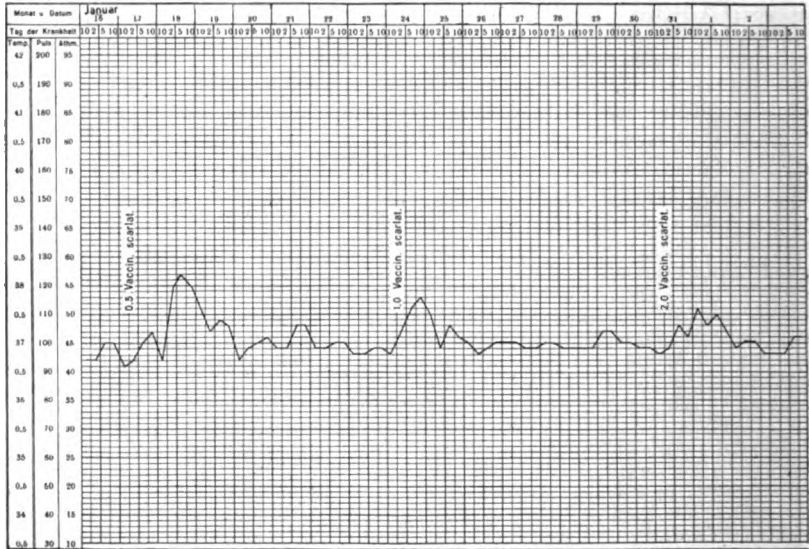
VI. Anna E., 4 Jahre alt, Spondylitis. Scharlach nicht durchgemacht. Am 8. Okt., 11 Uhr vorm., Injektion von 0,4 Vaccine (No. 1). 9. Okt., 11 Uhr vorm., starker hämorrhagischer Ausschlag an der Injektionsstelle, ca. 15 cm im Durchmesser. Schmerzhaftigkeit beim Berühren. Rachen blaßgefärbt. Puls und Selbstbefinden gut. Der Ausschlag dauerte 5 Tage. Am 26. Okt., um 11 Uhr vorm., Injektion von 0,6 Vaccine (No. 1). 27. Okt., 11 Uhr vorm., hämorrhagischer Ausschlag an der Injektionsstelle; leichter, feinkörniger Ausschlag am ganzen Körper. Rachen blaßgefärbt. Kein Albumen im Harn. Puls und Selbstbefinden gut. 28. Okt. Der feinkörnige Ausschlag ist verschwunden; der hämorrhagische dauert fort. 30. Okt. Der hämorrhagische Ausschlag ist verschwunden. Am 2. Nov. Injektion von 0,6 Vaccine (No. 1). 3. Nov. Lokale Erscheinungen fehlen. Keine Desquamation (s. Kurve No. 6).

VII. Elise K., 1 J. 5 Mon. alt, Coxitis tbc. Scharlach nicht durchgemacht. Am 7. Febr., 11 Uhr vorm., Injektion von 0,4 Vaccine (No. 2). 8. Febr., 11 Uhr vorm., roter, feinkörniger Ausschlag am ganzen Körper. Unbedeutende Röte im Rachen. 9. Febr. Ausschlag blasser. Rachen blaßgefärbt. 10. Febr. Ausschlag verschwunden. Am 14. Febr. Injektion von 1,0 Vaccine (No. 2). 15. Febr. Leichte Rötung der Injektionsstelle. 16. Febr. Röte geschwunden. Am 21. Febr. Injektion von 2,0 Vaccine (No. 2). 22. Febr. Starke Rötung der Injektionsstelle. 23. Febr. Röte geschwunden. Keine Desquamation (s. Kurve No. 7).

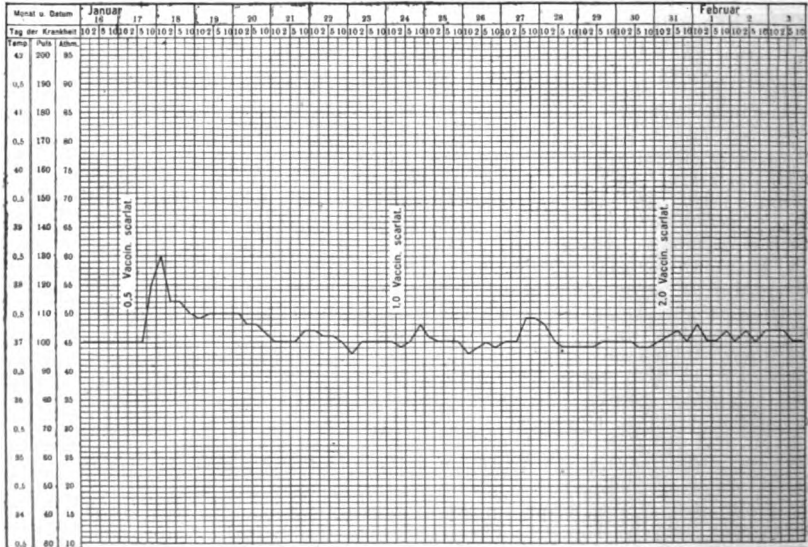
VIII. Alexander S., 5 J. alt, Fractura femoris. Scharlach nicht durchgemacht. Am 7. Febr. Injektion von 0,5 Vaccine (No. 2). 8. Febr. Röte und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle; Temp. 37°. 9. Febr. Rötung blasser. 10. Febr. Röte verschwunden. Am 14. Febr., um 11 Uhr vorm., Injektion von 1,0 Vaccine (No. 2). 15. Febr. Starkes Erythema des ganzen Körpers. Miliarausschlag wie bei Scarlatina miliaris. Unbedeutende Angina und Stomatitis. Zunge etwas belegt. Puls und Selbstbefinden gut. Kein Albumen im Harn. Temp. 37,4°. 16. Febr. Ausschlag blasser. Rachen blaßgefärbt. Temp. 37°. 17. Febr. Ausschlag geschwunden. Am 21. Febr. Injektion von 2,0 Vaccine (No. 2). 22. Febr. Temp. 37,5°. Lokale Erscheinungen fehlen. Keine Desquamation.

IX. Basil K., 16 J. alt, Fistula post empyema. Am 8. Okt. Injektion von 0,7 Vaccine (No. 1). 1 Stunde nach der Injektion Kopfschmerzen und leichtes Frösteln. Diese Erscheinungen dauerten 6 Stunden. Puls gut. 9. Okt. Rötung und leichte In-

filtration an der Injektionsstelle. 10. Okt. Röte und Infiltration geschwunden. Am 17. Okt. Injektion von 1,0 Vaccine (No. 1). Nach 2 Stunden Uebelkeit, zweimaliges Erbrechen, Kopfschmerzen, Frösteln. Diese Erscheinungen dauerten auch 6 Stunden



Kurve 4.



Kurve 5.

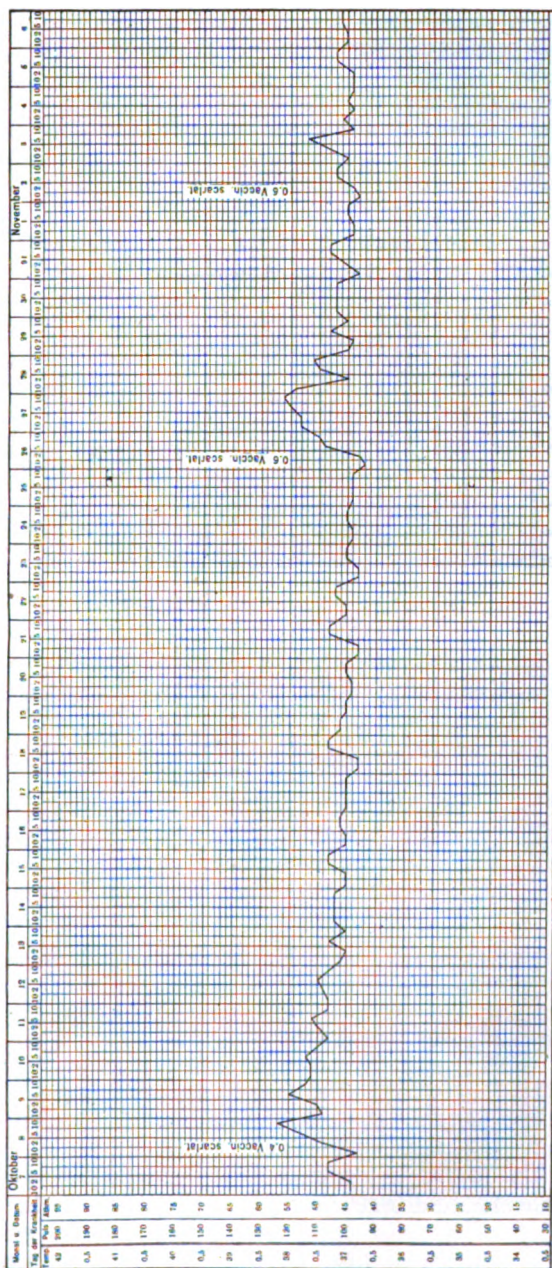
lang. 18. Okt. Leichte Rötung der Injektionsstelle. 19. Okt. Röte verschwunden. Am 26. Okt. Injektion von 1,0 Vaccine (No. 1). Nach 3 Stunden Erbrechen, Kopfschmerzen, Frösteln. 4 Stunden später waren alle Erscheinungen geschwunden. Puls gut. Lokale Erscheinungen fehlen (s. Kurve No. 8).

X. Paul B., 2½, J. alt, Tbc. oss. femor. Scharlach nicht durchgemacht. Am 7. Febr. Injektion von 0,5 Vaccine (No. 2). 8. Febr. Leichter, feinkörniger Ausschlag am Körper. Rachen blaßgefärbt. 9. Febr. Ausschlag blasser. 10. Febr. Ausschlag verschwunden. Am 17. Febr. Injektion von 1,0 Vaccine (No. 2). 18. Febr. Starke Rötung der Injektionsstelle. 19. Febr. Injektion von 2,0 Vaccine (No. 2). 8 Stunden nach der Injektion Temp. 40° und am ganzen Abdomen scharlachroter, feinkörniger Ausschlag. Puls gut. Nach 16 Stunden war der Ausschlag verschwunden (s. Kurve No. 9.)

Das Bild, welches nach der Injektion im ersten der beschriebenen Fälle sich darstellte, wurde am häufigsten, nämlich in 68,3 Proz. aller Fälle, beobachtet. Dasselbe bestand in folgendem: 4—8 Stunden nach der Injektion stieg die Temperatur bei den Kranken um 0,3—0,8°, jedoch nur selten über 38°. 24 Stunden nach der Injektion erfolgten:

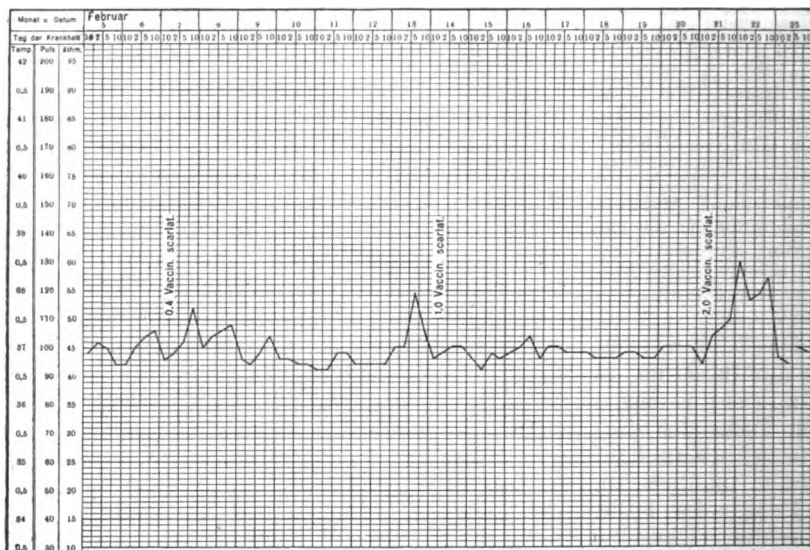
Schmerzhaftigkeit, leichte Infiltration und mehr oder weniger starke Rötung der Injektionsstelle ungefähr 15 cm im Durchmesser. Je nach dem Fall dauerten sowohl die Rötung als auch die Temperaturerhöhung 1—3 Tage lang. Nach der 2. Injektion reagierte der Organismus durch Temperaturerhöhung und lokalen Ausschlag schon schwächer und kürzer trotz der größeren Dosis des injizierten Impfstoffes.

Nach der 3. Injektion blieben Temperaturerhöhungen und Rötung der Injektionsstelle häufig ganz aus. In anderen Fällen stieg mit der



Kurve 6.

Verstärkung der Dosis die Temperatur, und gaben sich örtliche Erscheinungen nach jeder Injektion in demselben oder sogar in erhöhtem



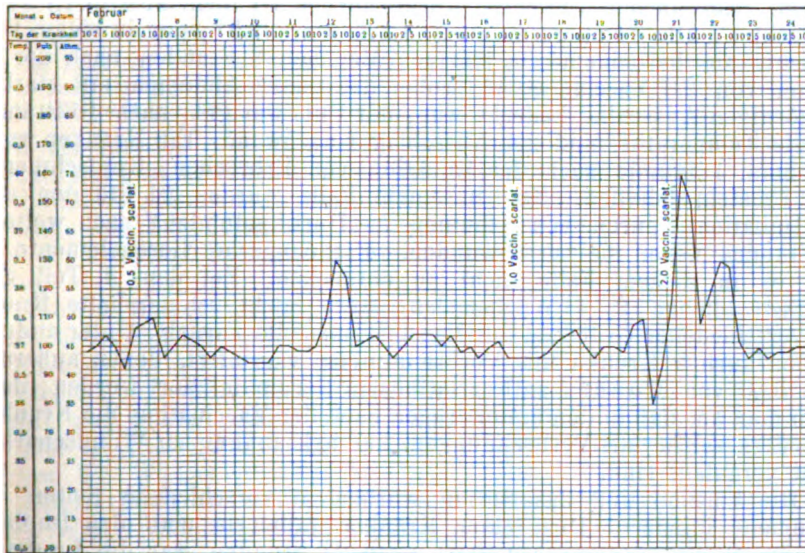
Kurve 7.



Kurve 8.

Maße kund. Doch reagierte, wie aus der Krankheitsgeschichte No. 2 ersichtlich ist, ein Teil der Kranken auf die Injektion der Vaccine weder durch Temperaturerhöhung, noch durch lokale Rötung. Solches wurde

in 16,6 Proz. aller Fälle beobachtet. 3 dieser Kranken hatten den Scharlach schon vor ihrem Eintritt ins Krankenhaus überstanden. Ueberhaupt muß bemerkt werden, daß bei solchen Kranken, die den Scharlach schon gehabt hatten, die Reaktion nach der Vaccination viel schwächer war, als bei den anderen. So zeigte sich bei keinem einzigen dieser 5 Patienten der durch die Vaccination bedingte Ausschlag am ganzen Körper. In einer 3. Reihe, nämlich in 13,3 Proz. der gesamten Fälle, wurde nach der Vaccination eine sehr interessante Erscheinung beobachtet: 24 Stunden nach der 1., seltener nach der 2. Injektion, zeigte sich am Körper der Kranken ein mehr oder weniger lebhaftrotes Erythema und ein für den Scharlach so typischer, feinkörniger Ausschlag, daß man sich anfänglich fragte, ob es nicht der wirkliche Scharlach sei. Der Ausschlag verbreitete sich sehr rasch über den ganzen Körper, wobei er



Kurve 9.

in einigen Fällen sehr stark scharlachrot gefärbt, in anderen sehr zart, fein oder großkörnig war. In einem Falle waren auf dem Grunde eines allgemeinen Erythema weiße Bläschen zerstreut, wie das bei Scarlatina miliaris der Fall ist. Auch die im Rachen beobachteten Erscheinungen waren nicht gleichartig; in manchen Fällen beobachtete man lebhaft gefärbte, fast scharlachrote Angina nebst leichter Stomatitis, in anderen war nur eine unbedeutende Angina zu sehen, in noch anderen war der Rachen ganz unverändert und blaß. In einem Falle war die Zunge scharlachrot, in den anderen blaßrot. Der Ausschlag sowohl als die Angina dauerten 2—3 Tage bei gutem Selbstbefinden und normalem Puls. Temperatur stieg in den meisten Fällen nicht über 38°. Bei der bakteriologischen Untersuchung des Rachens fand man in solchen Fällen bald Streptokokken, bald andere Kokken. Bei den folgenden Injektionen von Vaccine zeigte sich gewöhnlich kein Ausschlag mehr, nur in 2 Fällen unter 16 erschien ein solcher zum zweitenmal, aber weit schwächer, und verschwand schon am nächsten Tage. In einem Falle hatte Patient

16 Stunden vor dem Erscheinen des Ausschlags 2mal Erbrechen gehabt. Desquamation oder irgend eine der gewöhnlichen Begleiterkrankungen des Scharlachs wurde in keinem Falle beobachtet. Die Kranken blieben in der chirurgischen Abteilung, und keines der in denselben Räumen befindlichen nichtvaccinierten Kinder erkrankte an Scharlach.

Das offenbar unter der Einwirkung des Streptokokkentoxins erhaltene, dem Scharlach so ähnliche Bild leitet unwillkürlich auf den Gedanken, daß auch das durch wirklichen Scharlach hervorgerufene klinische Bild durch Infektion mit Streptokokken entstehe; es dürfte also als weiterer Beweis für die Annahme dienen, daß die Streptokokken als die Erreger des Scharlachs anzusehen sind.

Zu den sehr seltenen Erscheinungen nach der Vaccination gehört der starke hämorrhagische Ausschlag, der sich an der Injektionsstelle nach 24 Stunden zeigte und 3—5 Tage bei einer Temperatur von 38,5° anhielt. Ein solcher Ausschlag wurde nur in 2 Fällen, also in 1,7 Proz., beobachtet. Die Temperatur stieg selten über 38,5°; nur in einem Falle erreichte sie bei einem 2 $\frac{1}{2}$ -jährigen Mädchen 8 Stunden nach der Injektion von 2,0 Vaccine 40,0°, wobei das ganze Abdomen mit starkem feinkörnigen Ausschlag bedeckt war; der Puls war gut; nach 16 Stunden fiel die Temperatur, und der Ausschlag verschwand. Ein Kranker wurde alle 3mal 1 Stunde nach der Injektion von Erbrechen, Kopfschmerzen und Frösteln befallen. Nur in einem Falle wurden 24 Stunden nach der Injektion Spuren von Albumen im Harn gefunden; nach weiteren 24 Stunden waren sie verschwunden. Pathologische Nierenelemente gelang es in diesem Falle nicht zu entdecken. Bei dem 4. Teil aller Kranken blieben 2—4 Wochen lang feste, nicht schmerzhaft Knoten von verschiedener Größe an der Vaccinationsstelle zurück. Unter anderen wurden auch 2 Kranke mit Verbrennungen vacciniert, denen außerdem noch 50,0 von Mosers antiscarlatinösem Serum injiziert wurden; dabei nahm man an, daß in den ersten Tagen nach der Vaccination die Kranken, besonders solche mit Verbrennungen, zur Erkrankung an Wundscharlach leicht veranlagt sind.

Die Vaccine und das Serum wurden in verschiedene Seiten des Abdomens injiziert. Dem einen Kranken injizierte man den Impfstoff und das Serum zu gleicher Zeit; nach 24 Stunden war die Impfstelle stark gerötet, während an der Injektionsstelle des Serums gar keine Erscheinungen sich kundgaben. In dem anderen Falle fand die Injektion des Serums 3 Tage vor der Injektion des Impfstoffes statt, diesmal fehlte es an lokalen Veränderungen auch an der Injektionsstelle des Impfstoffs. Zur Bestimmung, ob bei der Vaccination der Kinder mit Vaccine irgend welche Veränderungen des Blutes zu beobachten seien, wurde dasselbe in einem Falle alle 3mal vor, 3 Stunden nach und nochmals 24 Stunden nach der Injektion von Vaccine untersucht. Diese Blutuntersuchungen wurden an einem 8-jährigen, mit Lupus vulgaris cruris behafteten Mädchen angestellt. Nach der Injektion beobachtete man bei ihr die gewöhnliche lokale Rötung während 2—3 Tagen und Temperaturerhöhung bis 38°. Die Ergebnisse der Untersuchung des Blutes sind in folgender Tabelle (I) dargestellt.

Aus dieser Tabelle ersieht man, daß bei den 2 ersten Injektionen des Impfstoffes die Mengen des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen vor und nach der Injektion keinen bedeutenden Unterschied darboten. Vor der 3. Injektion fiel die Hämoglobinmenge von 90 Proz. bis auf 70 Proz., die Zahl der Blutkörperchen von 5 500 000 bis auf 4 500 000.

Tabelle I.
Resultate der Blutuntersuchungen.
Claudia M., 8 J. alt, Lupus vulgaris cruris.

	Hb Proz.	Menge der Erythro- cyten	Gesamt- menge der Leuko- cyten	Prozent- gehalt an Lympho- cyten	Proz. Neutro- philen	Proz. Eosino- philen	Proz. Mittel- formen
0,5 Vaccinae scarlatinosaе							
Vor der Injektion	90	5 625 000	8 750	30	64	5	1
3 Std. nach der Injektion	90	5 500 000	6 250	40	54	4	2
24 Std. nach der Injektion	90	5 700 000	11 250	15	80	3	2
1,0 Vaccinae scarlatinosaе							
Vor der Injektion	86	5 500 000	9 375	23	70	4	3
3 Std. nach der Injektion	85	5 500 000	7 500	41	50	6	3
24 Std. nach der Injektion	85	5 450 000	10 625	13	84	2	1
2,0 Vaccinae scarlatinosaе							
Vor der Injektion	70	4 850 000	8 750	28	67	3	2
3 Std. nach der Injektion	70	4 550 000	6 875	35	58	4	3
24 Std. nach der Injektion	70	4 650 000	10 000	18	78	3	1

Doch sei hier zu bemerken, daß das Kind einige Tage vor der Blutuntersuchung unter Chloroformnarkose operiert worden war. In Bezug auf die Leukocyten konnte schon 3 Stunden nach jeder Injektion eine bedeutende Abnahme derselben, Leukopenie konstatiert werden. 24 Stunden nach der Injektion beobachtete man bei der Kranken bedeutende Leukocytose.

Die Steigerung als auch Verminderung der Leukocytenmenge geschah hauptsächlich auf Kosten der neutrophilen Zellen. Außer der Untersuchung des Blutes wurden auch Beobachtungen über die Reaktion der Streptokokkenagglutination angestellt. Die Agglutination wurde ausgeführt nach Salge und Hosenknopf¹⁾ und Wlassjewski²⁾.

Die zu diesen Versuchen nötige Streptokokkenemulsion erhielten wir von Dr. Wlassjewski.

Die Reaktion der Streptokokkenagglutination wurde mit dem 1:100 und 1:500 verdünnten Serum an 15 Kranken ausgeführt. Die Resultate der Beobachtungen sind in folgender Tabelle (II) zusammengestellt.

Zuerst wurden der Reaktion 2 Kranke unterworfen, welche den Scharlach 2 Monate resp. 6 Jahre zuvor überstanden hatten und denen die Vaccine nicht injiziert worden war; das Resultat der Reaktion war bei beiden ein positives. Ein ebensolches Resultat erhielten wir bei einem vaccinierten kleinen Mädchen, welches den Scharlach 1 Jahr zuvor überstanden hatte. Ein negatives Resultat wurde bei einer nichtvaccinierten Kranken erhalten, welche den Scharlach nicht gehabt hatte. Weitere positive Resultate erhielten wir bei 7 Kranken, die 4 Monate früher vacciniert worden waren; bei einem dieser Kranken zeigte sich ein stark gefärbter Vaccinationsausschlag; ein anderer hatte Erbrechen, Kopfschmerzen und Frösteln. Den Scharlach hatten diese 7 Kinder, den Angaben ihrer Angehörigen zufolge, nicht gehabt. 2—4 resp. 5 Wochen nach der Vaccination wurde bei 3 Kranken, welche den Scharlach nicht gehabt hatten, ebenfalls eine positive Reaktion erhalten. Bei einer Kranken, deren Blut vor der 1., 2. und 3. Injektion und auch 7 Tage

1) Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 1729.

2) Centralbl. f. Bakt. Bd. XXXIII. 1905. No. 15/16.

Tabelle II.

Name	Alter	Diagnose	Den Scharlach überstanden	Wann die Injektion Vaccinae scarlat. stattgefunden hatte	Streptokokkenagglutination bei Verdünnung des Serums	
					1 : 100	1 : 500
1 Gabriel S.	10	Mastoiditis	vor 6 Jahren	gar nicht	+	+
2 Margarete P.	10	do.	vor 2 Monat.	do.	+	+
3 Marie K.	9	Hygromoritis	nicht	do.	—	—
4 Nathalie N.	7	Coxitis purul.	vor 1 Jahr	vor 4 Monaten	+	+
5 Johann T.	11	Gonitis tbc.	nicht	do.	+	+
6 Basil K.	13	Fist. post emp.	do.	do.	+	+
7 Eugenie T.	4	Coxitis tbc.	do.	do.	+	+
8 Gregor M.	4	do.	do.	do.	+	+
9 Marie G.	5	do.	do.	do.	+	+
10 Nina L.	9	do.	do.	do.	+	+
11 Martha Sch.	7	Gonitis tbc.	do.	do.	+	+
12 Basil G.	7	Ambustura	do.	vor 2 Wochen	+	+
13 Barbara T.	11	Synov. ser. chron.	do.	vor 4 Wochen	+	+
14 Tatiana M.	7	Spondylitis	do.	vor 5 Wochen	+	+
15 Claudia M.	8	Lupus vulg. crur.	do.	a) vor der 1. Inj. b) vor der 2. Inj. c) vor der 3. Inj. d) 1 Woche nach der Vaccination	— — + +	— — — +

Anmerkung: + bedeutet positive Reaktion
— „ negative „

nach der letzten Injektion untersucht worden war, trat gleichfalls die Agglutinationsreaktion ein. Vor der 1. und 2. Injektion war das Resultat ein negatives; vor der 3. Injektion bei Verdünnung des Serums 1:100 wurde schon ein positives Resultat erhalten und 1 Woche später gelang die Agglutination auch schon bei Verdünnung des Serums 1:500. Somit wurde in unseren Fällen nach der Vaccination von der Reaktion der Streptokokkenagglutination ein ebenso positives Resultat wie nach überstandenen Scharlach erhalten.

Wie aus untenstehender Tabelle (III) ersichtlich ist, erkrankten an Scharlach in den letzten 4 Jahren in der chirurgischen Abteilung des Kinderhospitals durchschnittlich 3 Proz. der Kranken; in den letzten 5 Monaten dagegen, bei Anwendung der Vaccination, erkrankten nur

Tabelle III.

Jahr	Jährliche Anzahl der chirurgischen Kranken	Anzahl der an Scharlach Erkrankten	Proz. der an Scharlach Erkrankten
1901	554	13	2,3
1902	515	18	3,5
1903	516	15	2,9
1904	449	16	3,5
Im ganzen	2034	62	3,0
Vom 1. Okt. 1905 bis 1. März 1906	309	4	1,2
Zahl der Vaccinierten	120	1	0,8
Zahl der Nichtvaccinierten	189	3	1,6

4 von 309 kranken Kindern, d. h. 1,2 Proz. Von den 120 Vaccinierten erkrankte an Scharlach nur ein 3-jähriges Mädchen am 9. Tage nach

der 1. Injektion des Scharlachimpfstoffes, d. h. 0,8 Proz. Zwar erkrankten an Scharlach von den 189 Nichtvaccinierten auch nur 3, d. h. 1,6 Proz.; zieht man aber in Betracht, daß die meisten dieser Kranken nur einige Tage im Krankenhause verbrachten, sowie daß es unter ihnen viele Brustkinder gab, so wird der niedrigere Prozentsatz der Erkrankungen an Scharlach unter ihnen im Vergleich zu den früheren Jahren erklärlich sein.

Einen besonders großen Unterschied in der Wirkung der beiden Sorten der Vaccine zu konstatieren, ist uns nicht gelungen; doch scheint es, daß nach der Anwendung des Impfstoffes No. 2 öfters Vaccinationsausschlag beobachtet wird. Außer den erwähnten 120 Kranken wurde die Vaccine am 15. Juli 1905 noch 34 gesunden Kindern zwischen 3 bis 14 Jahren in einem Kinderasyl in der Stadt Serpuchow injiziert. Am Tage vor der Injektion war ein an Scharlach erkranktes Kind, welches mit den übrigen in einem Zimmer geschlafen und schon einige Tage unwohl gewesen war, aus dem Asyl ins Hospital gebracht; Formalindesinfektion konnte nach Entfernung des kranken Kindes aus verschiedenen Gründen nicht vorgenommen werden.

Die Injektion von 0,3—0,6 Vaccine, je nach Alter, geschah nur einmal; nach derselben beobachtete man 2—3 Tage lang Temperaturerhöhung nicht über 38,5° C, von gutem Selbstfinden und unbedeutenden lokalen Erscheinungen begleitet. Soviel ich von Herrn Dr. A. Jablokoff, Vorsteher des Kinderasyls, erfahren konnte, erkrankte keines der vaccinierten Kinder an Scharlach.

Auf Grund dieser 154 Fälle wäre es natürlich noch zu früh, positive Schlüsse über die Wirksamkeit der Scharlach-Streptokokkenvaccine zu ziehen; gilt es aber nur den Eindruck, den die Anwendung derselben hervorgebracht hat, so muß er jedenfalls zu den günstigsten gerechnet werden.

Erwägt man die vollkommen gefahrlose Anwendung der Vaccine, die günstigen Resultate der ersten Versuche, den geringen Preis derselben im Vergleich zu der Kostspieligkeit von Mosers Serum, die es weiteren Kreisen unzugänglich macht, so muß die weitere Anwendung dieses Impfstoffs sehr wünschenswert erscheinen.

Nachdruck verboten.

Ueber therapeutische Versuche mit einem Pestimpfstoff bei Versuchstieren.

[Aus dem staatlichen hygienischen Institut zu Hamburg (Direktor:
Prof. Dr. Dunbar).]

Von Dr. Mallannah,

Bacteriologist to H. H. The Nizam's Government aus Hyderabad.

Es ist eine wohlbekannte klinische Tatsache, daß hauptsächlich diejenigen Fälle von Bubonenpest zur Heilung kommen, welche mit hochgradigen Drüsenaffektionen einhergehen, während die Fälle, bei denen die Drüsen kaum merklich affiziert sind, einen ernstlicheren Verlauf nehmen.

Auch im Laboratorium hat man an Versuchstieren die Beobachtung gemacht, daß hochgradigere pathologisch-anatomische Veränderungen der

Tabelle I.

Lfd. No.	Versuchstier	Datum	Infektion		Dosis	Tage nach der Infektion														
						Dosis Organpulver			mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
			Verwendeter Peststamm	Art der Impfung		1	2	3												
1	Weißer Ratte 4386	1906 4. April	Blagdon	kutan	2 Oesen	20	10	10												
2	" " 4387	4. "	"	"	2 "	20	30	20												
3	" " 4388	4. "	"	"	2 "			30												
4	Meerschweinchen 908	4. "	"	"	2 "			30												
	Weißer Ratte 4389	4. "	"	"	2 "			30												
5	Weißer Ratte 4939	18. April	Blagdon	subkutan	1 Oese	30	0 (Kontrolle)													
6	" " 4940	18. "	"	"	1 "	50														
7	" " 4941	18. "	"	"	1 "		70													
8	" " 4942	18. "	"	"	1 "		100													
9	" " 4943	18. "	"	"	1 "		100													
10	" " 4944	18. "	"	"	1 "		70													
11	" " 4945	18. "	"	"	1 "		+													
12	Meerschweinchen 912	18. "	"	"	1 "		+													
13	" " 913	18. "	"	"	1 "		+													
	Weißer Ratte 4946	18. "	"	"	1 "		+													
14	Weißer Ratte 5088	30. April	Blagdon	subkutan (Hauttasche)	2 Oesen	50	0 (Kontrolle)													
15	" " 5089	30. "	"	"	2 "	100														
16	" " 5090	30. "	"	"	2 "		120													
17	" " 5091	30. "	"	"	2 "		150													
18	Meerschweinchen 919	30. "	"	"	2 "		150													
	Weißer Ratte 5092	30. "	"	"	2 "		0 (Kontrolle)													
19	Weißer Ratte 5108	5. Mai	Blagdon	kutan	1 Oese	120														
20	" " 5109	5. "	"	"	1 "	150														
21	" " 5110	5. "	"	"	1 "		200													
22	" " 5111	5. "	"	"	1 "		250													
23	Graue Ratte 5113	5. "	"	"	1 "	120														
24	" " 5114	5. "	"	"	1 "	150														

25	Graue Ratte 5115	5. Mai	Blagdon	subkutan (Hauttasche)	1 Oese	250	+
26	" " 5116	5. "	"	"	1 "	200	
27	Meerschweinchen 920	5. "	"	kutan	150	150	+
28	" " 921	5. "	"	"	150	200	
29	" " 922	5. "	"	"	200	200	
30	Weisse Ratte 5112	5. "	"	"	0 (Kontrolle)	200	
31	Weisse Ratte 5130	11. Mai	Blagdon	subkutan	50	+	
32	" " 5131	11. "	"	"	50	50	
33	" " 5132	11. "	"	"	100	100	
34	" " 5133	11. "	"	"	100	100	
35	Graue Ratte 5134	11. "	"	"	100	100	
36	" " 5135	11. "	"	"	100	100	
37	Meerschweinchen 924	11. "	"	"	150	150	
38	Graue Ratte 5136	11. "	"	"	150	150	
39	Weisse Ratte 5137	11. "	"	"	0 (Kontrollen)	0	
40	Meerschweinchen 926	11. "	"	"	0	0	
41	Graue Ratte 5147	16. Mai	Bishopsgate	subkutan (Hauttasche)	1 Oese	150	
42	" " 5148	16. "	"	"	150	150	
43	" " 5149	16. "	"	"	150	150	
44	" " 5150	16. "	"	"	150	150	
45	" " 5151	16. "	"	"	150	150	
46	" " 5152	16. "	"	"	150	150	
47	" " 5153	16. "	"	"	150	150	
48	" " 5154	16. "	"	"	150	150	
49	" " 5155	16. "	"	"	150	150	
50	" " 5156	16. "	"	"	150	150	
51	" " 5157	16. "	"	"	150	150	
52	" " 5158	16. "	"	"	150	150	
53	" " 5159	16. "	"	"	150	150	
54	Meerschweinchen 927	16. Mai	Bishopsgate	kutan	1 Oese	150	
55	" " 928	16. "	"	"	150	150	
56	" " 929	16. "	"	"	150	150	
57	" " 930	16. "	"	"	150	150	
58	" " 931	16. "	"	"	150	150	
59	" " 932	16. "	"	"	150	150	

1) Starben vor der Behandlung.

Drüsen, sowie auch der Milz und Leber in erster Linie bei den Tieren sich finden, bei denen aus dem einen oder anderen Grunde die Erkrankung chronischer verläuft. So fanden sich z. B. ausgedehnte Nekrosen in den Organen von Tieren, welche mit Haffkineschem Impfstoff vorbehandelt und nachher mit Pestbakterien geimpft an dieser Infektion zu Grunde gehen.

Diese Tatsachen legten mir den Gedanken nahe, daß vielleicht in den Fällen, in denen das Pestgift auf die Organe weitgehende deletäre Wirkungen ausgeübt hat, im Falle einer nachherigen Heilung große Mengen Antikörper gebildet werden. So kam ich zu der Ueberlegung, ob es möglich wäre, Drüsen- oder überhaupt Organextrakte von immunisierten Tieren in irgend einer Form als Pestheilmittel zu verwenden.

Um diese therapeutischen Erwägungen praktisch zu erproben, führte ich im Jahre 1900 einige Vorversuche aus, die mir günstigen Erfolg zu versprechen schienen. Der Impfstoff wurde in folgender Weise hergestellt: Organe, wie Drüsen, Milz, Leber immunisierter Tiere wurden steril zerkleinert und dann bei Zimmertemperatur getrocknet und zu einem feinen Pulver zerrieben. Das so erhaltene Pulver wurde mit steriler physiologischer Kochsalzlösung in einem sterilen Mörser zerrieben, es ergab bei der Filtration eine klare, strohgelbe Flüssigkeit. Diese schien mit Pestbakterien künstlich infizierten Tieren gegenüber einen Heilwert zu besitzen.

Da aber die Zahl der ausgeführten Versuche nicht hinreichend erschien, eine sichere Unterlage zu schaffen und sich mir in Indien keine Gelegenheit bot, weitere Versuche anzustellen, ließ ich vorläufig davon ab, ohne die Resultate zu veröffentlichen.

Seit September 1905 konnte ich, dank dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Professor Dunbar, die Versuche in den Pestlaboratorien des Hamburger hygienischen Instituts wiederholen bezw. fortsetzen. Da die Resultate, soweit sie bis jetzt vorliegen, ermutigend ausgefallen sind, will ich dieselben an dieser Stelle kurz anführen.

Die Methode, welche ich zur Gewinnung des therapeutischen Zwecken dienenden Organpulvers angewendet habe, ist folgende: Gesunde, kräftige Kaninchen werden mit Haffkines immunisierendem Impfstoff vorbehandelt, gerade genügend, um bei ihnen den ersten Anstoß zu einer geringen Immunität zu geben. Zu diesem Zwecke benutzte ich nur die Flüssigkeit über dem aus abgestorbenen Bakterienleibern bestehenden gut abgesetzten Sedimente. Wie ich vor einigen Jahren (vergl. Indian medical Record und British med. Journal) dargelegt habe, besitzt meiner Meinung nach das Filtrat des Haffkineschen Impfstoffes genau solche immunisierenden Eigenschaften wie die von Haffkine angewendete ganze gut durchgeschüttelte Flüssigkeit, wobei noch ein Vorteil darin besteht, daß dieses Filtrat keine Reaktion an der Infektionsstelle, wie keine Induration mit steriler Eiterung hervorruft. Der Haffkinesche Impfstoff wurde Kaninchen subkutan 2mal nacheinander einverleibt mit einem Zwischenraum von 12 Tagen zwischen der ersten und zweiten Injektion.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Quantitative Bestimmung der Bakterialmasse durch die kolorimetrische Methode.

[Aus dem bakteriologischen Institute der Moskauer Universität.
(Direktor: Dr. G. Gabritschewsky).]

Von Dr. J. Zelikow.

Mit 2 Figuren.

Die gebräuchlichen Methoden zur quantitativen Bestimmung der Bakterialmasse sind: I. Fällung durch Zentrifugieren, wobei auf die Menge der Bakterialmasse nach dem Volumen des Niederschlags geschlossen wird, und II. direkte Wägung.

Beide Methoden haben ihren Mangel. Die erste ist praktisch leichter durchführbar, leidet aber an dem Grundübel, daß sie je nach dem System der Zentrifuge verschiedene Resultate ergibt; die zweite Methode ist angesichts ihrer Kompliziertheit ungeeignet für häufige Untersuchungen. Im Hinblick darauf wurde versucht, die Bakterialmasse in Vaccinen auf einem neuen Wege zu bestimmen, der vom kolorimetrischen Prinzip ausgeht. Da sich günstige Resultate ergaben, so wurde die Anwendung dieses Prinzips auch auf die Mengenvergleiche anderer Bakterialmassen untereinander ausgedehnt.

Das Wesen der kolorimetrischen Methode liegt in folgendem. Erwärmen wir Bakterien mit der Lösung irgend eines Farbstoffs, so werden sie gefärbt, da sie einen Teil des Farbstoffs absorbieren. Es läßt sich logisch voraussetzen, daß bei genügender Dauer der Durchfärbung und gleicher Konzentration der Farbstofflösung die Menge des absorbierten Farbstoffs der Menge der Bakterienkörper, d. h. der Bakterialmasse proportional sein muß. Die Veränderung der Farbstoffkonzentration läßt sich kolorimetrisch leicht feststellen, und somit auch über die Quantität der Bakterialmasse urteilen.

Zu meiner Verfügung stand nur der Kolorimeter von Duboscq. Er gibt freilich nicht so genaue Resultate wie z. B. der Polarisationskolorimeter von Krüss¹⁾, aber es ließen sich doch aus seinen Angaben bestimmte Schlußfolgerungen ziehen. Ich gebe in der nebenstehenden Zeichnung ein Schema dieses Apparates wieder. Die Farbstofflösungen sind in den beiden Bechern *C* enthalten; das Niveau wird durch Einsenken der geschliffenen Glasprismen *T* reguliert und deren Stand am Teilungsstrich abgelesen. Das Licht, vom Spiegel *M* reflektiert, streicht durch die Farbstofflösung und wird dann durch die

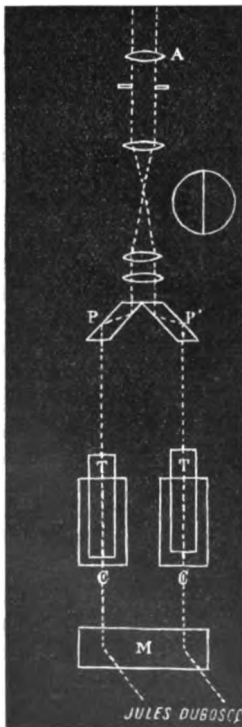


Fig. 1.

1) Krüss, Kolorimetrie. Genaue Beschreibung aller Kolorimeter.

eigenartig gebauten Prismen P so abgelenkt, daß jedem der beiden Becher C eine Hälfte des Gesichtsfeldes entspricht. Somit bietet das Gesichtsfeld die Möglichkeit, die Resultate der Absorption durch beide Farbstoffsäulen gleichzeitig zu beobachten und somit miteinander zu vergleichen und durch Einstellung der Glasprismen T auszugleichen.

Haben wir nun im Gesichtsfelde 2 Hälften von gleich intensiver Färbung bei ungleichem Niveau der beiden Flüssigkeitssäulen, so ist augenscheinlich deren Lichtabsorptionsvermögen verschieden; es ist der Höhe der Farbstofflösungen umgekehrt proportionell, je geringer die Menge dieser Lösung, desto stärker die Absorption, die sie bewirkt. Da aber letztere der in der Flüssigkeit enthaltenen Menge Licht absorbierenden Farbstoffmoleküle direkt proportionell ist, so ergibt sich, daß die Höhe der Flüssigkeitssäulen ebenfalls der Farbstoffkonzentration umgekehrt proportionell ist. Ist uns der Farbstoffgehalt einer Lösung bekannt, so ist es somit ein Leichtes, die Konzentration einer anderen Lösung desselben Farbstoffes zu bestimmen. Dieses Prinzip wurde nun benutzt, um die von der Bakterialmasse absorbierte Farbstoffmenge zu ermitteln.

Die Ausführung der Bestimmungen gestaltete sich, wie folgt. Zwei Kolben mit gleicher Bouillon wurden mit Kulturen geimpft; nach 24 Stunden wurde der Inhalt des einen durch Chamberland-Filter gegossen und aus dem Filtrat und dem unfiltrierten Inhalt des anderen Kolbens dann Bakteriemulsionen verschiedener Konzentration bereitet. Zu bestimmten Volumina der letzteren sowie auch der reinen Bouillon wurden bestimmte Mengen Farbstoff gegeben. Die Masse wurde nun 1 Stunde lang auf dem Wasserbade bei $70-80^{\circ}$ erwärmt, dann zentrifugiert; die Farbstofflösungen wurden sorgfältig mit der Pipette abgehoben und darin die Menge des absorbierten Farbstoffes kolorimetrisch bestimmt.

Als Ausgangsflüssigkeit diente die oben erwähnte filtrierte Bouillon mit Zusatz bestimmter Farbstoffmengen.

Als Farbstoff wählte ich Fuchsin, da sich aus Vorversuchen mit dem zu untersuchenden *B. coli* und *Streptococcus* ergeben hatte, daß die Färbung mit Fuchsin am besten vor sich geht. Auf je 20 ccm der Emulsion wurde 1 ccm Fuchsinlösung von 0,25 Proz. gegeben¹⁾.

Um eine stets gleiche Nuance zu erhalten, gab ich noch je 1 ccm Essigsäure von 0,5 Proz. zu²⁾.

Die Hauptschwierigkeit bei der Anwendung dieser Methode ergab sich daraus, daß die Bouillon mit Fuchsin eine feine Trübung gibt, die sich beim Zentrifugieren nur schwer setzt. Nun ist aber eine der ersten Bedingungen für die Anwendbarkeit der kolorimetrischen Methode, daß die zu untersuchenden Lösungen völlig klar sind. Gegen dieses Hindernis wurde auf verschiedene Weise vorgegangen: Wo nur wenig Flüssigkeit vorhanden war, ließ ich über Nacht stehen und zentrifugierte erst am folgenden Tage; war die Lösung trotzdem nicht völlig klar, so führte ich die Bestimmung unter Erwärmung aus, da die Trübung schon bei $40-50^{\circ}$ verschwindet. Der Kolorimeter wurde in einen kleinen Eisenschrank mit Glaswänden gestellt (ähnlich dem Nuttallschen Thermostat für mikroskopische Untersuchungen) und eine Temperatur von 50° unter-

1) Besonders empfehlenswert zur Durchfärbung sind konische Kolben mit eingeschliffenem Stöpsel.

2) Alkalische und neutrale Fuchsinlösungen sind unbeständig; eine unveränderliche Färbung haben nur schwach saure Lösungen. (Georgiewicz, Farbstoffchemie.)

halten. Solange mir dieser Schrank fehlte, verfuhr ich folgendermaßen: Nachdem die Kultur durch Erwärmen bis 80° getötet war, zentrifugierte ich, hob die Bouillon ab, goß an ihre Stelle die entsprechende Menge destilliertes Wasser zu und gab dann Farbstoff dazu. Natürlich erfolgte jetzt keine Trübung mehr.

War viel Flüssigkeit vorhanden, bis 70—80 ccm, so ließen sich sämtliche Niederschläge durch Filtration entfernen. Zu diesem Zwecke zog ich den Boden der Reagenzgläschen zu einem feinen Röhrchen aus, in das ich eine geringe Schicht Asbest, reinen Meersand, Kieselguhr u. a. m. gab; ich hatte nun ein stets frisches Filter, das auch unter Druck benutzt werden konnte.

Dabei durfte nicht außer acht gelassen werden, daß alle eben erwähnten Substanzen in geringem Maße den Farbstoff absorbieren; deshalb nahm ich nur geringe Mengen davon, goß auch die ersten 30 bis 40 ccm des Filtrats fort und untersuchte den Rest, in dem, wie spezielle kolorimetrische Bestimmungen ergaben, die Konzentration des Farbstoffs durch das Filter nicht beeinflußt wird. Die normale Farbstoffmenge ist oben angegeben; lagen kleinere Bakterienmassen vor, so ließen sich auch schwächere Lösungen verwenden, die den Vorzug haben, nur sehr geringe oder auch gar keine Trübung in der Bouillon zu geben. Im allgemeinen ist es geraten, die günstige Konzentration durch Vorversuche festzustellen.

Die Grundbedingung zur Erzielung genauer Resultate ist, was ich nochmals betonen muß, völlige Klarheit der zu untersuchenden Lösungen. Im übrigen ist auf folgendes hinzuweisen:

- I. Der Versuchsfehler ist um so kleiner, je höher die Flüssigkeitssäulen; das zulässige Minimum liegt bei etwa 30 mm, das Optimum — wie die Praxis zeigt — zwischen 30 und 40 mm. Der Apparat läßt eine Maximalhöhe von 45 mm zu.
- II. Jede Bestimmung wurde 3—5mal wiederholt und das Mittel genommen.
- III. Die Kulturen des *B. coli* und *Streptococcus* waren 24 Stunden alt.
- IV. Die Zentrifuge hatte elektrischen Antrieb.

Obige Bedingungen sind das Resultat einer Reihe von Vorversuchen betreffs der Wahl des Farbstoffs, der Konzentration, der Färbungsdauer, der Fällungsbedingungen etc. Alle folgenden Bestimmungen wurden unter Einhaltung obiger Bedingungen ausgeführt.

Versuche mit *Streptococcus pyogenes*.

(Kultur aus der Kollektion des bakteriologischen Institutes.)

Die Bouillon wurde durch das Chamberland-Filter gelassen und zum Filtrat ein bestimmtes Volumen vorher geschüttelter Strepto-

I. Versuchsreihe	Volumen der Bouillon in Kubikcentimetern	Volumen der Kultur in Kubikcentimetern
No. 1	20	0
„ 2	19	1
„ 3	17	3
„ 4	15	5
„ 5	10	10
„ 6	5	15
„ 7	2	18
„ 8	0	20

coccus-Kultur gegeben; das gesamte Volumen betrug 20 ccm. Auf diese Weise wurde eine Serie von Emulsionen hergestellt.

Nach der Durchfärbung und Fällung wurden die kolorimetrischen Bestimmungen ausgeführt. Nach Ausgleichung der beiden Hälften des Gesichtsfeldes war das Niveau der beiden Flüssigkeitssäulen auf verschiedener Höhe. Einem Niveau von 30 mm in No. 1 entsprachen 32,5 mm in No. 2; 31 mm in No. 2 entsprachen 32 mm in No. 3. Hier eine tabellarische Uebersicht:

No. 2: No. 1 = 32,5 : 30 = 1,08	No. 6: No. 5 = 43 : 26 = 1,65
No. 3: No. 2 = 32 : 31 = 1,04	No. 7: No. 6 = 37 : 33 = 1,12
No. 4: No. 3 = 37 : 35 = 1,06	No. 8: No. 7 = 38 : 37 = 1,03
No. 5: No. 4 = 35 : 31 = 1,14	

Das entspricht einem Verhältnis zwischen

No. 1 : No. 2 : No. 3 : No. 4 : No. 5 : No. 6 : No. 7 : No. 8 von

1 : 1,08 : 1,12 : 1,19 : 1,35 : 2,23 : 2,50 : 2,58,

proportionell der Höhe der 8 Flüssigkeitssäulen. Daraus berechnet sich auch, wieviel Kubikcentimeter der Kultur in jedem einzelnen Falle zugegeben wurden. Bezeichnen wir die ursprüngliche Farbstoffmenge (in No. 1) mit m ; dort, wo alle 20 ccm der Kultur entnommen waren (in No. 8), betrug die Menge des von den Bakterien nicht absorbierten Farbstoffs $\frac{m}{2,58}$ ¹⁾, also hatten 20 ccm der Kultur $m - \frac{m}{2,58}$, d. h. $\frac{1,58}{2,58} m$

absorbiert, oder jedes Kubikcentimeter $\frac{1,58}{2,58 \times 20} m = 0,0306 m$. Berechnen wir hieraus die Menge der Kultur, z. B. in No. 5, absorbiert wurden $m - \frac{m}{1,35}$ oder $\frac{0,35}{1,35} m$; da jedem Kubikcentimeter der Kultur 0,0306 m absorbierten Farbstoffs entspricht, so erhalten wir die Menge der Kultur in No. 5 durch Division: $\frac{0,35}{1,35} m : 0,0306 m = 8,3$ ccm. Diese

Zahl ist somit das Ergebnis der kolorimetrischen Bestimmung.

Für die ganze Serie ergibt sich folgende Zahlenreihe:

No. 2	3	4	5	6	7	8
-------	---	---	---	---	---	---

Das Kolorimeter zeigt an

in Kubikcentimetern	2	3,5	5,1	8,3	17	19	20
---------------------	---	-----	-----	-----	----	----	----

In Wirklichkeit waren hinzu-

gegeben in Kubikcentimetern	1	3	5	10	15	18	20
-----------------------------	---	---	---	----	----	----	----

Somit weichen die erhaltenen Werte nicht allzu sehr von den wahren ab; die Abweichung neigt sich bald nach der einen, bald nach der anderen Seite. Nach demselben Plane wurde die folgende Versuchsreihe ausgeführt.

1) Da die Niveauhöhe der Farbstoffkonzentration umgekehrt proportionell ist (s. oben).

(Schluß folgt.)

Berichtigung.

In dem Artikel von Dr. J. Siegel, Zur Kritik der bisherigen Cytorrhysesarbeiten (dies. Centralbl. Heft 2 u. 3) sind folgende Druckfehler zu berichtigen:

S. 132, Zeile 3 von unten } Knochenmark statt Rückenmark.
 „ 225, „ 7 „ „ }

In unserer „Antwort“ auf Dr. K. Landsteiners Bemerkungen anlässlich unserer vorläufigen Mitteilung findet sich S. 670, Zeile 14—16 (dies. Centralbl. Bd. XLI. Heft 6) ein Druckfehler. Es heißt dort: „wo wir schon gegenüber Ochsenblut dieselbe Sache und Meerschweinchenblut-hämolytische Seren gefunden hatten“ anstatt „wo wir schon dieselbe Sache gegenüber Ochsenblut- und Meerschweinchenblut-hämolytische Seren gefunden hatten“.

Prof. Dr. J. Bang und Prof. Dr. J. Forssman.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde“ richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Ein-sendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Inhalt.

- | | |
|---|---|
| <p>✓ Aujesky, A., Experimentelle Untersuchungen mit dem bei 37° gezüchteten Fischtuberkelbacillus Dubard, p. 397.</p> <p>Axamit, Oskar, Bakterienextrakt und Komplementablenkung. (Schluß), p. 450.</p> <p>Bail, Oskar und Weil, Edmund, Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte. (Forts.), p. 437.</p> <p>Ballner, Franz, Untersuchungen über die Aggressinwirkung des Bacillus pneumoniae Friedländer. (Schluß), p. 443.</p> <p>Bandi, Ivo, Ueber eine Prioritätsfrage in Bezug auf Aggressine und aggressinische Vaccine, p. 448.</p> <p>Bosc, F. J., Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires). IV. La Syphilis. (Forts.), p. 423.</p> <p>Clerc, W., Notes sur les cestodes d'oiseaux de l'Oural, p. 433.</p> <p>✓ Ghon, A. und Mucha, V., Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. V. Zur Aetiologie der perinephritischen Abscesse, p. 406.</p> <p>Kossel, H., Kritik der Dammann-Müssemeierschen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der</p> | <p>Tuberkulose des Menschen und der Tiere, p. 401.</p> <p>Langowoy, N., Beobachtungen über die Wirkung der Scharlach-Streptokokken-vaccine. (Schluß), p. 463.</p> <p>Lüdke, H., Ueber die Hämolyse durch Galle und die Gewinnung von die Gallen-hämolyse hemmendem Serum, p. 455.</p> <p>Mallannah, Ueber therapeutische Versuche mit einem Pestimpfstoff bei Versuchstieren, p. 471.</p> <p>Schöppler, Hermann, Kiefhabers Seuchengeschichte der Stadt Nürnberg im 16. Jahrhundert, p. 394.</p> <p>Stäpfe, Karl, Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. (Forts.), p. 414.</p> <p>Wund, Martin, Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterien-species. (Forts.), p. 385.</p> <p>Zelikow, J., Quantitative Bestimmung der Bakterialmasse durch die kolorimetrische Methode, p. 476.</p> |
|---|---|

Berichtigung, p. 480.

Nachdruck verboten.

Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterienspecies.

[Aus dem Botanischen Institute der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Arthur Meyer.]

Von **Martin Wund.**

Mit 4 Figuren.

(Fortsetzung.)

Versuch VIII.

50 mg Sauerstoff im Liter.

Druck in der Glasglocke bei 17° C = 149,52 mm.

Kulturtemperatur 15—20° C.

Dauer des Versuchs vom 10.—29. Mai 1905.

Datum	Minimum	Maximum	Datum	Minimum	Maximum
10. Mai	15	17	20. Mai	16	18
11. "	16	19	22. "	15	17
12. "	16	18	23. "	16	10
13. "	17	20	24. "	17	19
15. "	18	19	25. "	15	18
16. "	15	18	26. "	18	19
17. "	16	19	27. "	17	19
18. "	15	18	29. "	17	19
19. "	17	19			

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus teres</i>	13	13	15	15	17	18	23	23
" <i>lacticola</i>	13	13	15	15	18	20	20	23
" <i>alvei</i>	17	19	19	20	22	0	25	0
" <i>silvaticus</i>	13	16	15	18	18	20	20	23
" <i>robur</i>	13	16	15	18	17	20	20	23
" <i>megatherium</i>	13	13	15	15	17	20	20	23
" <i>sphaericus</i>	15	17	17	19	19	23	22	26
" <i>parvus</i>	15	16	17	18	20	22	22	24
" <i>lactis</i>	13	13	15	15	17	20	20	23
" <i>Ellenbachensis</i>	13	13	15	15	17	20	20	23

Bakterienart	Sporen- Keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus asterosporus</i>	15	16	17	18	20	22	22	25
" <i>pumilis</i>	13	16	15	18	20	0	23	0
" <i>ruminatus</i>	13	16	15	18	19	0	22	0
" <i>simplex</i>	13	13	15	15	17	19	20	23
" <i>mycoides</i>	13	13	15	15	18	18	20	23
" <i>tumescens</i>	13	16	15	18	17	0	20	0
" <i>subtilis</i>	17	20	19	22	22	24	25	26
" <i>petasites</i>	13	13	15	15	17	18	20	23
" <i>cohaerens</i>	13	13	15	15	17	18	19	20
" <i>carotarum</i>	13	13	15	15	17	18	20	22
" <i>graveolens</i>	13	16	15	18	18	20	20	23
" <i>fusiformis</i>	15	17	17	19	20	20	23	23

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1 Sporen- keimung		2 Erste sicht- bare Kolonie		3 Erste fertige Spore im Sporangium		4 Erste fertige Spore		5 V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
<i>Bacillus teres</i>	3	3	5	5	7	8	13	13	1
" <i>lacticola</i>	3	3	5	5	8	10	10	13	1
" <i>alvei</i>	7	9	9	10	12	0	15	0	1,3
" <i>silvaticus</i>	3	6	5	8	8	10	10	13	2
" <i>robur</i>	3	6	5	8	7	10	10	13	2
" <i>megatherium</i>	3	3	5	5	7	10	10	13	1
" <i>sphaericus</i>	5	7	7	9	9	13	12	16	1,4
" <i>parvus</i>	5	6	7	8	10	12	12	14	1,2
" <i>lactis</i>	3	3	5	5	7	10	10	13	1
" <i>Ellenbachensis</i>	3	3	5	5	7	10	10	13	1
" <i>asterosporus</i>	5	6	7	8	10	12	12	15	1,2
" <i>pumilis</i>	3	6	5	8	10	0	13	0	2
" <i>ruminatus</i>	3	6	5	8	9	0	12	0	2
" <i>simplex</i>	3	3	5	5	8	8	10	13	1
" <i>mycoides</i>	3	3	5	5	8	8	10	13	1
" <i>tumescens</i>	3	6	5	8	7	0	10	0	2
" <i>subtilis</i>	7	10	9	12	12	14	15	16	1,4
" <i>petasites</i>	3	3	5	5	7	8	10	13	1
" <i>cohaerens</i>	3	3	5	5	7	8	9	10	1
" <i>carotarum</i>	3	3	5	5	7	8	10	12	1
" <i>graveolens</i>	13	16	15	18	18	20	20	23	1,3
" <i>fusiformis</i>	15	17	17	19	20	20	23	23	1,1

Versuch IX.

70 mg Sauerstoff im Liter. Druck in der Glasglocke bei 17° C = 203,5 mm.

Kulturtemperatur 15–20° C. Dauer des Versuches vom 2.–25. Mai 1905.

Tage, an denen die Kulturen in der Glasglocke untersucht wurden und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Minimum	Maximum	Datum	Minimum	Maximum
2. Mai	16	18	15. Mai	18	19
3. "	17	19	16. "	15	18
4. "	15	18	17. "	16	19
5. "	17	19	18. "	15	18
6. "	16	18	19. "	17	19
8. "	18	20	20. "	16	18
9. "	16	18	22. "	15	17
10. "	15	17	23. "	16	19
11. "	16	19	24. "	17	19
12. "	16	18	25. "	15	18
13. "	17	20			

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus teres</i>	5. V.	5	6	6	11	17	15	23
„ <i>lacticola</i>	10. V.	13	11	15	15	20	17	23
„ <i>alvei</i>	11	15	13	16	17	0	20	0
„ <i>silvaticus</i>	6	15	8	16	15	20	17	22
„ <i>robur</i>	5	8	6	10	15	15	17	20
„ <i>megatherium</i>	8	13	10	15	15	20	17	22
„ <i>sphaericus</i>	11	13	13	15	17	20	20	23
„ <i>parvus</i>	8	11	10	13	15	0	18	0
„ <i>lactis</i>	10	13	11	15	15	20	17	23
„ <i>Ellenbachensis</i>	10	11	11	13	15	18	17	23
„ <i>asterosporus</i>	8	6	10	8	13	15	15	20
„ <i>pumilus</i>	10	15	11	16	15	0	18	0
„ <i>ruminatus</i>	8	11	10	13	15	0	17	0
„ <i>simplex</i>	5	6	6	8	11	15	15	20
„ <i>mycoides</i>	8	6	10	8	16	13	15	18
„ <i>tumescens</i>	8	10	10	11	13	0	15	0
„ <i>subtilis</i>	6	13	8	15	13	20	16	23
„ <i>petasites</i>	8	10	10	13	13	15	15	18
„ <i>cohaerens</i>	5	6	6	8	11	17	15	20
„ <i>carotarum</i>	6	10	8	11	15	15	17	20
„ <i>graveolens</i>	6	10	8	11	13	17	15	23
„ <i>fusiformis</i>	11	6	13	8	15	17	17	20

Ungerechnete Tabelle.

Bakterienart	1. Sporen- keimung		2. Erste sicht- bare Kolonie		3. Erste fertige Spore im Sporangium		4. Erste fertige Spore		5. V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
<i>Bacillus teres</i>	3	3	4	4	9	15	13	21	1
„ <i>lacticola</i>	8	11	9	13	13	18	15	21	1,4
„ <i>alvei</i>	9	13	11	14	15	0	18	0	1,4
„ <i>silvaticus</i>	4	13	6	14	13	18	15	20	3,2
„ <i>robur</i>	3	6	4	8	13	13	15	18	2
„ <i>megatherium</i>	6	11	8	13	13	18	15	20	1,9
„ <i>sphaericus</i>	9	11	11	13	15	18	18	21	1,2
„ <i>parvus</i>	6	9	8	11	13	0	16	0	1,5
„ <i>lactis</i>	8	11	9	13	13	18	15	21	1,2
„ <i>Ellenbachensis</i>	8	9	9	11	13	16	15	21	1,1
„ <i>asterosporus</i>	6	4	8	6	11	13	13	18	0,7
„ <i>pumilus</i>	8	13	9	14	13	0	16	0	1,7
„ <i>ruminatus</i>	6	9	8	11	13	0	15	0	1,4
„ <i>simplex</i>	3	4	4	6	9	13	13	18	1,3
„ <i>mycoides</i>	6	4	8	6	11	11	13	16	0,7
„ <i>tumescens</i>	6	8	8	9	11	0	13	0	1,4
„ <i>subtilis</i>	4	11	6	13	11	18	14	21	2,8
„ <i>petasites</i>	6	8	8	11	11	13	13	16	1,4
„ <i>cohaerens</i>	3	4	4	6	9	15	13	18	1,3
„ <i>graveolens</i>	4	8	6	9	11	15	13	21	2
„ <i>carotarum</i>	4	8	6	9	13	13	15	18	2
„ <i>fusiformis</i>	9	4	11	6	13	15	15	18	0,5

Versuch X.

130 mg Sauerstoff im Liter.

Druck in der Glasglocke bei 17° C = 365,6 mm.

Kulturtemperatur: 15–20° C.

Dauer des Versuches vom 2.–25. Mai 1905.

Tage, an denen die Kulturen in der Glasglocke untersucht wurden und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Minim.	Maxim.	Datum	Minim.	Maxim.
2. Mai	16	18	15. Mai	18	19
3. "	17	19	16. "	15	18
4. "	15	18	17. "	16	19
5. "	17	19	18. "	15	18
6. "	16	18	19. "	17	19
8. "	18	20	20. "	16	18
9. "	16	18	22. "	15	17
10. "	15	17	23. "	16	19
11. "	16	19	24. "	17	19
12. "	16	18	25. "	15	18
13. "	17	20			

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus teres</i>	5. Mai	5	6	6	11	16	15	20
" <i>lacticola</i>	10	11	11	13	15	18	17	23
" <i>alvei</i>	11	15	13	16	17	0	20	0
" <i>silvaticus</i>	6	8	8	10	15	16	17	18
" <i>robur</i>	5	5	6	6	15	16	17	22
" <i>megatherium</i>	8	10	10	11	15	18	17	22
" <i>sphaericus</i>	11	15	13	16	17	20	20	23
" <i>parvus</i>	8	11	10	13	15	0	18	0
" <i>lactis</i>	10	11	11	13	15	18	17	23
" <i>Ellenbachensis</i>	10	11	11	13	15	18	17	23
" <i>asterosporus</i>	8	6	10	8	13	16	15	20
" <i>pumilus</i>	10	15	11	16	15	20	18	23
" <i>ruminatus</i>	8	10	10	11	15	16	17	18
" <i>simplex</i>	5	5	6	6	11	15	15	20
" <i>mycoides</i>	8	6	10	8	13	15	15	18
" <i>tumescens</i>	8	10	10	11	13	16	17	18
" <i>subtilis</i>	6	10	8	11	13	18	16	20
" <i>petasites</i>	8	8	10	11	13	13	15	16
" <i>cohaerens</i>	10	6	12	8	15	13	18	16
" <i>carotarum</i>	6	8	8	10	15	16	17	23
" <i>graveolens</i>	6	6	8	8	13	16	15	18
" <i>fusiformis</i>	11	8	13	10	15	18	17	23

Ungerechnete Tabelle.

Bakterienart	1		2		3		4		5
	Sporen- keimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore		V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
<i>Bacillus teres</i>	3	3	4	4	9	14	13	18	1
" <i>lacticola</i>	8	9	9	11	13	16	15	21	1,1
" <i>alvei</i>	9	13	11	14	15	0	18	0	1,4
" <i>silvaticus</i>	4	6	6	8	13	14	15	16	1,5
" <i>robur</i>	3	3	4	4	13	14	15	20	1
" <i>megatherium</i>	6	8	8	9	13	16	15	20	1,4
" <i>sphaericus</i>	9	13	11	14	15	18	18	21	1,4
" <i>parvus</i>	7	9	8	11	13	0	16	0	1,3
" <i>lactis</i>	8	9	9	11	13	16	15	21	1,1
" <i>Ellenbachensis</i>	8	9	9	11	13	16	15	21	1,1
" <i>asterosporus</i>	6	4	8	6	11	14	13	18	0,7
" <i>pumilus</i>	8	13	9	14	13	18	16	21	1,7
" <i>ruminatus</i>	6	8	8	9	13	14	15	16	1,4
" <i>simplex</i>	3	3	4	4	9	13	13	18	1
" <i>mycoides</i>	6	4	8	6	11	13	13	16	0,7
" <i>tumescens</i>	6	8	8	9	11	14	15	16	1,4
" <i>subtilis</i>	4	8	6	9	11	16	14	18	2,0
" <i>petasites</i>	6	6	8	9	11	11	13	14	1
" <i>cohaerens</i>	8	4	10	6	13	11	16	14	0,5
" <i>carotorum</i>	4	6	6	8	13	14	15	21	1,5
" <i>graveolens</i>	4	4	6	6	11	14	13	16	1
" <i>fusiformis</i>	9	6	11	8	13	16	15	21	0,7

Versuch XI.

200 mg Sauerstoff im Liter.

Druck in der Glasglocke bei 17° C = 540,5 mm.

Kulturtemperatur 14—21° C

Dauer des Versuches vom 31. März bis 19. April 1905.

Tage, an denen die Kulturen in der Glasglocke untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Nacht-		Tages-		Datum	Nacht-		Tages-	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
31. März	15	17	17	20	11. April	15	17	17	20
1. April	16	17	18	21	12. "	16	17	17	21
2. "	15	17	17	20	13. "	15	17	17	20
4. "	14	16	17	20	14. "	16	18	17	21
5. "	15	17	17	21	15. "	16	17	17	21
6. "	14	16	18	20	17. "	16	18	17	21
7. "	16	17	17	20	18. "	16	18	16	18
8. "	14	16	17	21	19. "	15	17	18	20
10. "	14	16	17	20					

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	V	L	V	L	V	L	V
<i>Bacillus simplex</i>	10.	IV.	12	14	14	17	17	19
„ <i>tumescens</i>	4	5	6	7	11	13	14	17
„ <i>subtilis</i>	7	9	9	11	13	14	17	17
„ <i>alvei</i>	10	12	12	14	14	0	17	0
„ <i>silvaticus</i>	4	6	6	8	12	14	14	19
„ <i>robur</i>	4	6	6	8	10	12	14	17
„ <i>megatherium</i>	8	11	10	14	12	17	15	19
„ <i>teres</i>	7	9	9	11	11	13	13	17
„ <i>parvus</i>	4	5	6	7	8	10	12	14
„ <i>lactis</i>	6	8	8	10	12	15	14	19
„ <i>lacticola</i>	6	8	8	10	12	14	14	17
„ <i>sphaericus</i>	7	12	8	14	12	16	15	19
„ <i>asterosporus</i>	4	3	6	4	8	12	12	14
„ <i>carotarum</i>	4	7	6	8	12	15	19	19
„ <i>cohaerens</i>	4	5	6	7	12	13	14	17
„ <i>ruminatus</i>	4	5	6	7	12	13	17	19
„ <i>fusiformis</i>	4	0	6	0	12	0	17	0
„ <i>graveolens</i>	4	5	6	7	12	14	17	19
„ <i>petasites</i>	7	9	9	11	13	14	15	17
„ <i>pumilus</i>	4	8	6	10	12	14	14	17
„ <i>mycoides</i>	4	8	6	10	12	14	19	19
„ <i>Ellenbachensis</i>	4	6	6	8	12	14	19	19

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1		2		3		4		5
	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore		V
	L	V	L	V	L	V	L	V	$\frac{V}{L}$
<i>Bacillus simplex</i>	10	12	12	14	14	17	17	19	12
„ <i>tumescens</i>	4	5	6	7	11	13	14	17	12
„ <i>subtilis</i>	7	9	9	11	13	14	17	17	13
„ <i>alvei</i>	10	14	12	16	14	0	17	0	14
„ <i>silvaticus</i>	4	6	6	8	12	14	14	19	15
„ <i>robur</i>	4	6	6	8	10	12	14	17	15
„ <i>megatherium</i>	8	11	10	14	12	17	15	19	14
„ <i>teres</i>	7	9	9	11	1	13	13	17	13
„ <i>parvus</i>	4	5	6	7	8	10	12	14	12
„ <i>lactis</i>	6	8	8	10	12	15	14	19	13
„ <i>lacticola</i>	6	8	8	10	12	14	14	17	13
„ <i>sphaericus</i>	7	12	8	14	12	16	15	19	17
„ <i>asterosporus</i>	4	3	6	4	8	12	12	14	0.8
„ <i>carotarum</i>	4	7	6	8	12	15	19	22	1.8
„ <i>cohaerens</i>	4	5	6	7	12	13	14	17	12
„ <i>ruminatus</i>	4	5	6	7	12	13	17	19	12
„ <i>graveolens</i>	4	5	6	7	12	14	17	19	12
„ <i>petasites</i>	7	9	9	11	13	14	15	17	13
„ <i>pumilus</i>	4	8	6	10	12	14	14	17	2
„ <i>Ellenbachensis</i>	4	6	6	8	12	14	19	22	1.5

C. Versuche mit höheren Konzentrationen als 270 mg im Liter (Sauerstoffkonzentration der Luft).

a) Versuche mit Gemischen aus Luft und Sauerstoff von 537 mg bis 1061 mg Sauerstoffkonzentration.

Als Apparat diente die für die Versuche B beschriebene Glasglocke. Wie aus der Fig. 3 hervorgeht, befindet sich bei *h'* ein Zweiweghahn, den ich früher nicht erwähnt habe, weil er nur als einfacher Hahn gebraucht wurde. Der untere, aus einem Röhrchen bestehende Fortsatz *F* dieses Hahnes stand bei der einen Stellung desselben mit dem Schlauchansatz *s* in offener Verbindung, während das hinter dem Hahne liegende Rohr abgeschlossen war. Bei einer zweiten Stellung des Hahnes stand der hintere Teil des T-Rohres *r* in Verbindung mit dem Schlauchansatz *s*.

Zur Herstellung des Gemisches von Luft und Sauerstoff von der gewünschten Sauerstoffkonzentration diente ein aus zwei mit einander verbundenen Glasflaschen bestehender Gasometer. Eine dieser Flaschen, welche je 6 Liter Inhalt hatten und zum Gebrauche mit ausgekochtem Wasser gefüllt wurden, diente zur Aufnahme des Gasgemisches und war in Liter graduirt, die andere diente als Druckflasche, um das Gasgemisch durch Einstömen von Flüssigkeit in das Kulturgefäß zu leiten. Zunächst wurden die gewünschten Volumina Luft dadurch hergestellt, daß man aus dem graduirten, völlig mit Wasser gefüllten Gefäß das Wasser bis zur betreffenden Marke in die tiefer stehende Druckflasche ausfließen ließ, darauf leitete man Sauerstoff wieder bis zu einer bestimmten Marke, welche die gewünschte Menge in Volumen angab, ein.

Zum Ueberleiten dieses Gemisches in das Kulturgefäß wurde die Druckflasche nun höher gestellt und die graduirte Flasche mit dem die Kulturen enthaltenden Gefäß mittels eines an den Zweiweghahn angeetzten Kautschukschlauches verbunden. Der Hahn wurde anfangs so gestellt, daß Schlauchansatz *s* und kleines unteres Ausflußrohr in Verbindung waren. Auf diese Weise durchströmt das Gasgemisch zunächst den Schlauchansatz *s* und führt die in demselben befindliche Luft hinweg; durch eine kleine Drehung des Hahnes wurde dann die Verbindung des Gasometers mit dem Kulturgefäß selbst hergestellt. Letzteres war vorher mittels der Gerykpumpe möglichst evakuiert; zum Ueberfluß ließ ich dann das Gasgemisch noch einige Zeit durch den Apparat strömen.

Der Sauerstoff wurde aus Kaliumchlorat und Braunstein in bekannter Weise hergestellt und durch Einleiten in zwei Waschflaschen, von denen eine mit Kaliumpermanganatlösung, die andere mit 10-proz. Kalilauge beschickt waren, gereinigt.

Benutzt wurden Gemische von

3	Volumen	Luft	+	1	Volumen	Sauerstoff	bei	Versuch	XII
1	"	"	+	1	"	"	"	"	XIII
1	"	"	+	3	"	"	"	"	XIV

Die Sauerstoffkonzentration dieser Gasgemische wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{p}{760} \cdot \frac{273 + 0}{273 + t} \cdot \left(\frac{a \cdot 20,9 + b \cdot 100}{a + b} \right)$$

Die für die Berechnung verwendeten Zahlen und Zeichen bedeuten:

p = Quecksilberdruck in mm bei der Einleitung des Gasgemisches.

a = Volumen Luft, welche im Liter des Gasgemisches enthalten sind.

b = Volumen Sauerstoff, welche im Liter des Gasgemisches enthalten sind.

1,429 = Gewicht von einem Liter Sauerstoff bei 0° C und 760 mm Quecksilberdruck in Grammen.

t = Temperatur bei der Einleitung des Gasgemisches.

Für Versuch XIV würde sich also z. B. die Rechnung so gestalten:

$$\begin{aligned} p &= 750 \\ a &= 1 \\ b &= 3 \\ t &= 18^{\circ} \text{ C} \\ \frac{750}{760} \cdot \frac{273}{291} \cdot \frac{1,429}{100} \cdot 80,2 &= 1,061 \text{ gr} = 1061 \text{ mg} \end{aligned}$$

Danach enthielten

Versuch XII	537 mg Sauerstoff im Liter
" XIII	801 " " "
" XIV	1061 " " "

Versuch XII.

537 mg Sauerstoff im Liter.

In der Glasglocke befand sich ein Gasgemisch aus 3 Volumen Luft und 1 Volumen Sauerstoff.

Kulturtemperatur: 14° bis 21° C.

Dauer des Versuches vom 6. März bis 20. März 1905.

Tage, an denen die Kulturen in der Glasglocke untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Nacht-		Tages-		Datum	Nacht-		Tages-	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
6. März	15	17	17	20	14. März	14	16	18	20
7. "	16	17	16	20	15. "	14	16	17	20
8. "	14	16	18	21	16. "	15	17	17	20
9. "	14	16	17	21	17. "	14	16	18	21
10. "	15	17	17	21	18. "	15	17	17	20
11. "	14	16	16	20	20. "	16	17	17	20
13. "	15	17	17	21					

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	G	L	G	L	G	L	G
<i>Bacillus alvei</i>	9. III.	11	10	13	13	15	18	17
" <i>fusiformis</i>	7	7	8	8	11	11	13	13
" <i>carotum</i>	8	8	9	9	13	13	17	17
" <i>silvaticus</i>	7	7	8	8	10	10	13	13
" <i>tumescens</i>	7	7	8	8	11	11	13	13
" <i>ruminatus</i>	7	7	8	8	11	11	13	13
" <i>subtilis</i>	8	7	9	8	11	10	13	13
" <i>sphaericus</i>	7	7	8	8	13	15	15	17
" <i>robur</i>	7	7	8	8	15	0	17	0
" <i>petasites</i>	7	7	8	8	9	9	10	10
" <i>teres</i>	7	7	8	8	13	13	15	17
" <i>simplex</i>	7	7	8	8	13	15	15	17
" <i>cohaerens</i>	7	7	8	8	13	15	15	17
" <i>graveolens</i>	7	7	8	8	9	9	10	10
" <i>Ellenbachensis</i>	7	7	8	8	13	0	15	0
" <i>mycoides</i>	7	7	8	8	13	13	15	17
" <i>pumilus</i>	10	9	11	10	13	15	15	17
" <i>megatherium</i>	7	7	8	8	10	13	13	17
" <i>asterosporus</i>	9	11	10	13	15	0	17	0
" <i>lactis</i>	7	7	8	8	13	0	15	0
" <i>lacticola</i>	7	7	8	8	13	0	15	0
" <i>parvus</i>	7	7	8	8	10	13	13	17

L bedeutet Entwicklung in Luft an den durch Zahlen angegebenen Tagen.

G bedeutet die Entwicklung in der das Gasgemisch enthaltenden Glasglocke.

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Kritik der Dammann-Müssemeierschen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Tiere.

Von Prof. H. Kossel, Gießen.

(Schluß.)

Mit Kultur M. XXIV wurde ein $\frac{1}{2}$ Jahr altes Kalb geimpft. Das Kalb stammte aus der gleichen Zucht, war gleichalterig mit dem soeben erwähnten und am Tage vor diesem mit Tuberkulin geprüft. Auch dieses Tier wurde erst 4 Monate später in Versuch genommen, so daß hier die gleichen Bedenken wie oben vorliegen.

Bei diesem Kalbe fanden sich ebensowenig wie bei dem letzten tuberkulöse Veränderungen oder lebende Tuberkelbacillen in der Bugdrüse der Impfseite, dagegen in der linken Lunge ein doppelt-haselnußgroßer Knoten mit verkalkten und verkreideten Einlagerungen und tuberkulöse Veränderungen der zugehörigen bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen, ferner ein erbsengroßer Knoten tuberkulöser Natur in der Milz. Handelte es sich hier um Veränderungen, die als Folge der Impfung aufzufassen waren, so war zu erwarten, daß das mit der gleichen Kultur geimpfte Schwein ausgebreitete Tuberkulose darbieten würde. Bei seiner Schlachtung fanden sich jedoch nur geringfügige Veränderungen der der Impfstelle nahe gelegenen Drüse, sonst jedoch nichts von Tuberkulose. Ebensowenig führte die Verimpfung der Kultur auf Kaninchen zum Auftreten von generalisierter Tuberkulose.

Wenn auch das Schwein als ein für die Tuberkelbacillen beider Typen, allerdings nicht in gleichem Maße, empfängliches Tier zu ihrer Unterscheidung nicht herangezogen werden kann, so ist der Versuch an dem Schwein in vorliegendem Falle eine wertvolle Kontrolle für den Versuch am Kalbe. Hätte es sich in der Tat um eine rinderpathogene Kultur gehandelt, so hätte das Schwein und das Kaninchen schwer erkranken müssen. Das Gegenteil war der Fall, und somit wird der Verdacht bestärkt, daß die perlsüchtigen Veränderungen bei dem mit derselben Kultur infizierten Kalbe nicht auf diese Einspritzung, sondern auf eine natürliche Infektion mit Perlsucht zurückzuführen waren. Auch hier hätte ein neuer Versuch oder die genauere Untersuchung der gefundenen Knoten vielleicht Klarheit gebracht. So aber sind die Ergebnisse weder in der einen noch in der anderen Richtung mit Sicherheit zu verwerten.

Werfen wir einen Rückblick auf die bisher erwähnten Versuche von D. und M., so scheint aus ihnen vielmehr eine Bestätigung als eine Widerlegung der Berliner Beobachtungen hervorzugehen. Daß einige scheinbare Widersprüche nicht aufgeklärt wurden, liegt zum Teil an der Versuchsanordnung, zum Teil an dem Fehlen oder der Nichtberücksichtigung von Kontrollversuchen.

Wenden wir uns nunmehr zu denjenigen Versuchen, welche, als gegen den Versuchsplan in wesentlichen Punkten verstoßend, noch nicht besprochen sind.

Was zunächst die Versuche mit der subkutanen Verimpfung von „Ursprungsmaterial“ auf Rinder betrifft, so ist vorweg zu bemerken,

daß nicht nur die tuberkulös veränderten Teile von Rindern und Menschen benutzt wurden, sondern auch Organe von Meerschweinchen, die nach Verimpfung von solchen Organstücken tuberkulös geworden waren.

Mit einer Aufschwemmung von zerquetschten Perlknochen aus einer Rinderlymphdrüse (Stamm R. XII) wurde geimpft ein Schwein (No. 2b, Versuch 69). Die Tuberkulose, welche bei der Schlachtung nach 4 Monaten gefunden wurde, beschränkte sich, „abgesehen von den der Impfstelle benachbarten Lymphdrüsen, in der Hauptsache auf Lunge, Bronchial- und Mediastinaldrüsen“ — in der Tat keine Veränderungen von ausgesprochen fortschreitendem Charakter, die geringer waren, als sie bei Verwendung von Tuberkelbacillen des Typus bovinus zu erwarten gewesen wären. Für die vorliegende Frage ist der Versuch nicht zu verwerten, weil das Schwein 3½ Monate vorher 5 cg Kulturmasse des avirulenten Kulturstammes R. I injiziert erhalten hatte. Diese erste Injektion ist möglicherweise auf den Verlauf der Krankheit nach der zweiten Einspritzung von Einfluß gewesen, wenigstens ist eine vaccinierende Wirkung der avirulenten Kultur sehr wohl denkbar. D. und M. scheinen hieran nicht gedacht zu haben; wenigstens fehlt ein entsprechender Hinweis im Texte.

Mit Ursprungsmaterial von Tuberkulosefällen beim Menschen wurden geimpft: 4 Kälber und 7 Schweine und zwar mit den Stämmen M. XI, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI. Von den 7 Versuchen an Schweinen wurden 5 als negativ, 2 als positiv betrachtet. Da aus den Versuchen an Schweinen allein für die vorliegende Frage Schlüsse, wie oben erwähnt, nicht gezogen werden können, so erübrigt sich ein näheres Eingehen auf ihre Einzelheiten. Von den 4 Versuchen an Kälbern wird von den Verfassern als positiv gerechnet ein Versuch mit Stamm M. XVIII (Organe eines Meerschweinchens, das mit tuberkulösen Halslymphdrüsen eines 20-jährigen Mädchens infiziert worden war). Der Versuch muß beanstandet werden, weil das betreffende Kalb (No. 8) schon 4 Monate vor Beginn des Versuchs mit Tuberkulin geprüft war und danach sogar eine Temperatursteigerung um etwa 0,7° gezeigt hatte. Trotzdem wurde es 4 Monate später zum Versuch benutzt. Es ist daher zweifelhaft, ob die als einzige Veränderung bei der Schlachtung gefundenen 2 Knötchen in einer mediastinalen Lymphdrüse auf das eingespritzte Ursprungsmaterial zurückzuführen waren, zumal Veränderungen an Impfstelle und Bugdrüse fehlten. Außerdem war das Kalb etwa 8 Monate nach der Infektion abermals mit Tuberkulin injiziert worden und wurde erst 5 Wochen nach dieser zweiten Tuberkulinprüfung getötet. Endlich verlief ein Parallelversuch mit Kulturmasse des gleichen Stammes XVIII an einem zweiten, 3 Wochen alten, Kalbe völlig negativ.

Die wenigen Versuche mit Ursprungsmaterial an Kälbern geben jedenfalls keine Stütze für die Annahme der Verfasser, daß die menschliche Tuberkulose durch Impfung auf Kälber übertragen werden kann. Dagegen finden sich zwischen den Versuchen mit Ursprungsmaterial und denen mit Reinkulturen insofern Widersprüche, als gelegentlich in demselben Falle die Impfung mit Reinkultur positiv, die mit Ursprungsmaterial negativ (Stamm M. XX), oder umgekehrt die Impfung mit Reinkultur negativ, die mit Ursprungsmaterial positiv (Stamm M. XVIII) ausfällt.

Ähnliche Widersprüche finden sich auch bei den mit Reinkulturen angestellten, oben nicht berücksichtigten Versuchen. So werden mit einem aus Sputum gezüchteten Kulturstamm M. XII in der Menge von

5 cg Tuberkelbacillenmasse zwei etwa 3—4 Monate alte Kälber geimpft. Das eine (Kalb 2) war mit Tuberkulin vorgeprüft, es reagierte nicht und wurde bei der Schlachtung nach $7\frac{1}{2}$ Monaten völlig frei von Tuberkulose befunden. Bei dem zweiten wurde die Tuberkulinprüfung vor dem Versuch unterlassen; als es nach 7 Monaten getötet wurde, fanden sich Veränderungen, die ihrem Sitze in den Abdominalorganen nach nicht mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden können. Dennoch wird der Fall als beweiskräftig für die Möglichkeit der Uebertragung menschlicher Tuberkulose auf Kälber betrachtet und nicht daran gedacht, den Widerspruch mit dem Parallelversuch zu erklären.

Als negativ werden von den Verfassern anerkannt die Versuche an Kälbern mit den Kulturen M. IX, XXVI, XXVII, XXXI. Hier sind also die Eigenschaften der Bacillen des Typus humanus auch bei der Verimpfung auf sehr junge Tiere (3—7 Wochen alte Kälber) hervorgetreten.

Es bleiben noch übrig die Versuche mit den Stämmen M. XXV und XXVIII. Mit dem Kulturstamm M. XXV wurde ein 3 Wochen altes Kalb subkutan links am Halse geimpft. Die zunächst an der Impfstelle und der entsprechenden Bugdrüse auftretenden Veränderungen bildeten sich im Laufe der Zeit völlig zurück. Bei der Schlachtung nach 10 Monaten fand sich dementsprechend an der Impfstelle Narbengewebe, in der Bugdrüse als einzige Ueberbleibsel 2 hirsekorngroße Tuberkel. Auch die übrigen Drüsen und Organe waren völlig frei von Tuberkulose bis auf die rechte Brusthöhle. Diese dagegen wies sehr hochgradige perlstüchtige Veränderungen auf, faustgroße tuberkulöse Drüsenpakete und tuberkulöse Neubildungen auf den beiden Brustfellblättern. Dammann und Müssemeier fassen diese Veränderungen als Folge der Impfung auf und betrachten den Kulturstamm M. XXV als rinderpathogen. Es stört sie nicht das Mißverhältnis zwischen den Veränderungen im Brustraum und denen an der Impfstelle und Bugdrüse. Sie legen auch dem Umstand keine Bedeutung bei, daß die Kulturmasse links verimpft wurde, die Erkrankung in der Brusthöhle aber rechts ihren Sitz hatte. (In anderen Fällen ist ihnen gerade der gleichseitige Sitz der Impfstelle und der Lungenerkrankung ein Beweis für die Abhängigkeit der letzteren von der Impfung.) Zwar hatte das Kalb im Alter von 3 Wochen nicht auf Tuberkulin (dessen Dosierung allerdings nicht angegeben ist) reagiert; das wäre aber, wie oben erwähnt, auch dann nicht zu erwarten gewesen, wenn es bereits mit Tuberkulose infiziert war. Bei dieser Sachlage verdienen die Versuche mit der gleichen Kultur an anderen Versuchstieren besondere Beachtung. Ein Schwein wurde mit 5 cg der gleichen Tuberkelbacillenmasse wie das Kalb geimpft; das Ergebnis war nach Ansicht der Verfasser selbst ein negatives. Beim Kaninchen rief dieselbe Reinkultur gar keine Veränderungen hervor (S. 31). Also abermals besteht ein Widerspruch mit den sonstigen Erfahrungen der Verfasser über das Verhalten rinderpathogener Kulturen an Schweinen und Kaninchen und abermals erhält der Leser keine Antwort auf die Fragen und Zweifel, die sich ihm aufdrängen.

Mit Kulturstamm M. XXVIII wurde ein 6 Wochen altes Kalb intramuskulär am Halse geimpft; die einzigen tuberkulösen Veränderungen, welche das Tier bei der Schlachtung nach etwa 7 Monaten aufwies, betrafen das intramuskuläre Bindegewebe der Impfseite und eine Lymphdrüse an der vorderen Brustapertur, die vermutlich den Lymphstrom von der Injektionsstelle her bezog.

Die Verfasser führen den Fall als positiv an, obgleich das Kalb keine anderen Veränderungen zeigt, als sie nach Injektion von Tuberkelbacillen des Typus humanus zu erwarten sind und in anderen Fällen von den Verfassern selbst als negative Versuchsergebnisse betrachtet werden. Sie betonen dabei, daß die gleiche Kultur ein Schwein an schwerer ausgebreiteter Tuberkulose tötete. Bereits oben wurde erwähnt, daß die Versuchsergebnisse an Schweinen zur Trennung der beiden Typen nicht ausschlaggebend sind. In dem vorliegenden Fall erhielt das Schwein eine Injektion von je 5 cg Tuberkelbacillenmasse an der einen Halsseite intramuskulär, an der anderen subkutan. Es ist daher nicht zu verwundern, daß es schwerer erkrankte als mit anderen Kulturen in geringeren Mengen und in anderer Weise geimpfte Schweine. Die Verimpfung der gleichen Kultur an Kaninchen rief nur an 1 von 3 Kaninchen stärkere Veränderung tuberkulöser Natur hervor, verlief also anders als bei den rinderpathogenen Kulturen, die stets sämtliche geimpfte Kaninchen an generalisierter Tuberkulose töteten oder krank machten.

Die Verfasser schließen aus ihren Versuchen, „daß die menschliche Tuberkulose durch Impfung sowohl auf Kälber als auch auf Schweine übertragen werden kann und daß es eine erhebliche Zahl menschlicher Stämme — bei unseren Versuchen waren es 12 von 18 — aus sehr verschiedenartigen Tuberkulosefällen gibt, bei denen sich dies erreichen läßt“.

Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß diese Schlußfolgerung, was die Mehrzahl der Stämme betrifft, wegen der zahlreichen Widersprüche unter den Versuchsergebnissen nicht gerechtfertigt ist. Auch die Fragestellung, auf welche hier die Antwort erteilt wird, trifft nicht den Kern der Sache. Nach den von D. und M. abgedruckten „Erläuterungen zu dem Versuchsplan“ sollte die Frage entschieden werden, ob die aus Fällen menschlicher Tuberkulose gezüchteten Kulturstämme in Bezug auf krankmachende Wirkung dem Rinde gegenüber ein anderes Verhalten zeigen, wie die aus Fällen von Perlsucht beim Rinde stammenden Tuberkelbacillenkulturen. Diese Frage wird man auch nach den Ergebnissen der Hannoveraner Versuche mit subkutaner Impfung an Rindern bejahen müssen.

Ueber die von Dammann und Müssesmeier in geringer Zahl angestellten Fütterungsversuche ist wenig zu sagen. Fütterungsversuche mit Tuberkelbacillen vom Rinde an Kälbern fehlen völlig; das einzige Experiment an einem 3 Tage alten Lamm kann als Ersatz nicht betrachtet werden.

Fütterungsversuche mit menschlichem Material an Kälbern liegen 3 vor, 2 davon mit Auswurf, 1 mit Reinkultur angestellt. Die bei der Schlachtung gefundenen lokalisierten Veränderungen bei 2 der Kälber werden von den Verfassern selbst als geringgradig und bedeutungslos bezeichnet. Ein näheres Eingehen auf die Versuche erscheint daher überflüssig, zumal Parallelversuche an Kälbern mit Kulturen von Rindertuberkulose, wie gesagt, nicht vorliegen.

Es bleiben noch zu erörtern die Passageversuche an Ziegen, die insofern eine besondere Besprechung erheischen, als die Verfasser aus ihnen den Schluß ziehen, „daß es möglich ist, einen schwach virulenten Stamm menschlicher Tuberkelbacillen mittels Ziegenpassage kulturell und morphologisch abzuändern und zumal in einen für Ziegen nicht allein, sondern auch für Kälber und Schweine stark virulenten Stamm umzuwandeln“.

Benutzt wurde der oben bereits erwähnte menschliche Stamm M. XII. Einer auf Tuberkulin nicht reagierenden Ziege wurde 1 cg Kulturmasse unter die Haut des Halses dicht vor der rechten Schulter eingespritzt. Nach $5\frac{1}{2}$ Monaten wurde das Tier getötet und zeigte Veränderungen an der Impfstelle, der rechten Bugdrüse, der Lymphbahnen nach der Brusthöhle zu, der bronchialen, mediastinalen und portalen Lymphdrüsen, aber nicht der übrigen Organe.

Eine zweite Ziege — die mit Tuberkulin nicht vorgeprüft war — erhielt Eiter aus der Bugdrüse der ersten Ziege in Bouillon verrieben vor der rechten Schulter subkutan eingespritzt. Nach etwa 8 Monaten getötet, zeigte sie keine Veränderungen der Impfstelle und nur eine Vergrößerung der rechten Bugdrüse; die letztere enthielt auch keine lebenden Tuberkelbacillen mehr, wie ein Meerschweinchenversuch ergab. Dagegen fand sich in der Tiefe der rechten Lunge ein mit einem Bronchus in Verbindung stehender haselnußgroßer Knoten, umgeben von einer dünnen Kapsel, im Innern desselben eine käsig-schmierige Masse, die, mikroskopisch untersucht, frei von Tuberkelbacillen war¹⁾. Die linke Kehlgangsdrüse enthielt einen klein-bohnengroßen tuberkulösen Herd. Die aus der linken Kehlgangsdrüse auf dem Umwege über ein Meerschweinchen gezüchtete Kultur zeigte die kulturellen Merkmale der M.-Tb.-Stämme und rief bei einem Kalbe bei subkutaner Verimpfung nur an der Impfstelle und Bugdrüse, sonst aber keine Veränderungen hervor; auch für Kaninchen war sie nicht pathogen.

Für die Weiterführung der Passage wurde aber nicht diese Kultur, sondern der Knoten aus der Lunge der Ziege II benutzt, der, mit Glycerinbouillon verrieben, einer dritten Ziege (III) unter die Haut gespritzt wurde. Diese Ziege war $8\frac{1}{2}$ Monate vor der Injektion (!) im Alter von etwa 14 Tagen mit Tuberkulin geprüft worden und hatte nicht reagiert. Sie verendete $3\frac{1}{2}$ Monate nach der Impfung, im schroffen Gegensatz zu Ziege I und II, an generalisierter, über den ganzen Körper ausgebreiteter Tuberkulose. Direkt aus Lungenherden dieser Ziege wurde eine Kultur Stamm Z. III gezüchtet, der auf Glycerinagar „mehr Anklänge an die R.-Tb.-Stämme, als an die Mehrzahl der M.-Tb.-Stämme“ zeigte. Eine genauere Untersuchung der Kultur z. B. hinsichtlich des Wachstums auf Bouillon fehlt, da sie bereits in der zweiten Generation einging.

Die mit zerriebener Lungenmasse von Ziege III geimpfte Ziege IV starb nach 43 Tagen, die mit Lungenstückchen, Mediastinal- und rechter Achseldrüse von Ziege IV geimpfte Ziege V nach 47 Tagen an generalisierter Tuberkulose. Die aus den Veränderungen gezüchteten Stämme Z. IV und V hatten ausgesprochenen Typus bovinus; letztere rief generalisierte Tuberkulose bei Kaninchen und einem Kalbe hervor. Stamm Z. IV wurde an diesen Tieren nicht geprüft.

Sind M. und D. berechtigt, aus diesen Versuchen die oben erwähnte Schlußfolgerung zu ziehen? Ganz gewiß nicht. Sie glauben eine fort-

1) Daß bei einer Impftuberkulose sich mikroskopisch keine Tuberkelbacillen nachweisen lassen, ist höchst auffallend. Die histologische Untersuchung des Knotens selbst hätte vielleicht Aufschluß geben können; leider fehlt sie. Allerdings wurden 2 Meerschweinchen nach Impfung mit Teilen des Knotens tuberkulös, gingen aber erst nach 79 bzw. 186 Tagen ein. Danach hätten die Tuberkelbacillen nur eine geringe Virulenz für Meerschweinchen entfaltet. Das eine Meerschweinchen lebte sogar 3 Monate länger, als die mit gleichem Material geimpfte Ziege III.

schreitende Virulenz des verwendeten menschlichen Stammes erkennen zu können. Das Ergebnis der Versuche zeigt jedoch, daß Ziege I und II nur geringe Veränderungen darboten, Ziege II sogar weniger als I, daß aber dann plötzlich sämtliche geimpften Ziegen an generalisierter Tuberkulose zu Grunde gingen.

Auch das Verhalten der Kulturen änderte sich plötzlich, nicht allmählich. Stamm Z. II verhielt sich wie die M.-Tb.-Stämme, Stamm Z. IV und V wie die R.-Tb.-Stämme. Die dazwischen liegende Kultur Z. III hatte auf ihre Eigenschaften nicht geprüft werden können, da sie vorzeitig einging. Jedenfalls liegen keine genügenden Anhaltspunkte dafür vor, sie etwa als „Mittelding“ aufzufassen, wie Dammann sie gelegentlich bezeichnet hat.

Gibt es nun für die Tatsache, daß die Infektionserreger aus den Ziegen IV und V völlig andere Eigenschaften als die Ausgangskultur hatten, wirklich nur die eine Erklärung, daß eine Umwandlung erfolgt ist?

Die Versuchsergebnisse lassen noch eine zweite Deutung zu, ja sie zwingen sie dem aufmerksamen Leser geradezu auf. Die Ziegen I, IV und V sind mit Tuberkulin in einwandsfreier Weise vorgeprüft worden; bei Ziege II findet sich jedoch eine Tuberkulinprüfung nicht verzeichnet und das Ergebnis bei Ziege III ist hinfällig (s. o.). Bei diesen Tieren fehlt uns also der Beweis, daß sie vor der Impfung tuberkulosefrei waren. Bei Ziege II ruft auch die Art der bei der Obduktion gefundenen Veränderungen in dieser Richtung Bedenken hervor. Außer in der linken Kehlgangsdrüse findet sich nur ein einziger Herd im Körper, und zwar in der Tiefe der Lunge. Er steht mit einem Bronchus, also der Außenwelt, in Verbindung. Jedenfalls ist ein solcher vereinzelter mit einem Bronchus kommunizierender Lungenherd ohne Erkrankung der zugehörigen Drüsengruppe, der Bronchialdrüsen, für eine Impftuberkulose höchst ungewöhnlich. Es kommt hinzu, daß der aus der Kehlgangsdrüse gewonnene Kulturstamm nach der Beschreibung der Verfasser den Typus humanus darbot, der Lungenherd müßte aber offenbar solche des Typus bovinus enthalten haben, wenn Ziege III durch seine Verimpfung die tödliche Infektion erworben hätte. Die Verfasser nehmen an, die Kehlgangsdrüse sei von den aus der Lunge ausgehusteten Tuberkelbacillen infiziert worden; es wäre also zu erwarten gewesen, daß die Tuberkelbacillen in beiden Herden die gleichen Eigenschaften besessen hätten.

Es hat den Anschein, als ob eine der beiden Ziegen II und III ihre Tuberkulose nicht durch die Impfung, sondern auf andere Weise erworben hätte. Selbst angenommen, daß die Tiere in einem Stalle verpflegt wurden, in dem sich nur mit Tuberkelbacillen aus dem Menschen injizierte Tiere befanden, so sind oben eine Reihe von solchen Tieren erwähnt, bei denen hochgradiger Verdacht auf spontan, also durch R.-Tb., erworbene Perlsucht bestand. Nach den Angaben auf S. 10 der D. und M.schen Untersuchungen zu urteilen, sind auch die Tiere, die mit dem aus dem Menschen gezüchteten rinderpathogenen Stamm M. XX injiziert waren, in dem gleichen Stall untergebracht gewesen. Ein mit diesem Stamm geimpftes Schwein litt aber gerade in der Zeit, in welche die Beobachtung der Ziegen II und III fiel, an starkem Husten, und hatte nach Ausweis des Sektionsberichtes tuberkulöse Herde in den Lungen.

Gerade die Versuche an den beiden wichtigsten Passagetieren sind demnach in mehr als einer Richtung nicht einwandfrei. Also spre-

chen gewichtige Gründe gegen die Beweiskraft des Passageversuches, und damit fällt sein Ergebnis als Stütze für die D. und M.sche Auffassung fort.

Die Schlußfolgerungen von Dammann und Müssemeier gründen sich, wie im Eingang dieser Besprechung ausgeführt ist, in der Hauptsache: 1) auf die Unmöglichkeit, feststehende morphologische und biologische Unterschiede zwischen den Tuberkelbacillen aus Tieren und Menschen zu erkennen, 2) auf die angebliche Uebereinstimmung beider hinsichtlich der Pathogenität für Versuchstiere, 3) auf die Variabilität der menschlichen Tuberkelbacillen durch Ziegenpassage.

Der aufmerksame Leser der D.-M.schen Untersuchungen gewinnt dagegen einen wesentlich anderen Eindruck. Die eigenen Schilderungen D. und M. lassen erkennen, wie verschieden die Eigenschaften der Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft sind. Die angeblichen Uebergangsformen, die eine strenge Trennung zweier Typen nicht gestatten sollen, halten der Kritik nicht stand. Bei genügender Würdigung der möglichen Fehlerquellen liefern die Untersuchungen von Dammann und Müssemeier sogar reichlichen Stoff, aus dem sich die Trennung der Säugetiertuberkelbacillen in zwei Typen begründen läßt.

Nachdruck verboten.

Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen.

[Aus dem pathologisch-anatomischen Institute in Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Weichselbaum).]

V. Zur Aetiologie der perinephritischen Abscesse.

Von

Prof. Dr. A. Ghon, und Dr. V. Mucha,
Assist. am Institute. Assist. an der Klinik Prof. Finger.

Mit 1 Tafel.

(Schluß.)

Agar ($\frac{1}{2}$ Proz. NaCl, 1 Proz. Agar), teils mit, teils ohne Pepton (1 Proz.), dem Rohrzucker, Milchzucker, Fruchtzucker, Mannit, Maltose oder Galaktose in Mengen von 2 Proz. zugesetzt waren, zeigte üppiges Wachstum und reichliche Gasbildung. Nur in dem Röhrchen mit Fruchtzucker und ohne Pepton war die Gasbildung ausgeblieben, in dem gleichartigen mit Pepton war sie jedoch reichlich nachweisbar gewesen. In der peptonhaltigen Reihe aller dieser Kulturen war die Farbstoffbildung besonders intensiv aufgetreten.

Zuckeragarschüttelkulturen, denen in Mengen von $\frac{1}{10}$ Proz. indigосchwefelsaures Natrium zugesetzt war, zeigten schon nach 24-stündigem Aufenthalte im Brutofen üppiges Wachstum mit reichlicher Gasbildung und vollständiger Entfärbung des Nährbodens.

In Zuckeragarschüttelkulturen, denen Neutralrot in der Menge von $\frac{1}{2}$, 1, 2, 3 und 5 Tropfen einer konzentriert wässerigen Lösung zu etwa 25 ccm zugesetzt war, erfolgte das Wachstum nicht so rasch und

war die Ueppigkeit desselben abhängig von der Menge des zugesetzten Neutralrots. In dem Röhrchen mit $\frac{1}{2}$ Tropfen war dabei Entfärbung des Nährbodens nach 48 Stunden aufgetreten, in den Röhrchen mit 1, 2 und 3 Tropfen wurde diese aber erst nach mehr als 48 Stunden kenntlich, und in dem Röhrchen mit Zusatz von 5 Tropfen konnte man erst nach ungefähr 8 Tagen eine geringe Aufhellung um die Kolonien wahrnehmen. Mit der Entfärbung des Nährbodens hatte sich auch Gasentwicklung eingestellt, die am reichlichsten in den Röhrchen mit $\frac{1}{2}$ Tropfen Neutralrot nachweisbar war, dann abnahm bis zu den Röhrchen mit 3 Tropfen und in den Kulturen mit 5 Tropfen ganz ausblieb.

Zuckeragarkulturen mit Zusatz von Menschenblut in Platten unter Wasserstoffatmosphäre zeigten üppiges Wachstum in Form gewöhnlicher dendritisch verzweigter Kolonien mit deutlicher Aufhellung des Nährbodens in der Umgebung der Kulturrasen.

Der Bacillus bildete in Zuckerfleischbrühe- und in Milchkulturen verschiedenen Alters niemals Indol und niemals Aceton, dagegen sehr reichlich Schwefelwasserstoff und stets auch sicher nachweisbare Spuren von Essigsäure, die in den Kontrolluntersuchungen immer fehlten. Ob und in welchen Mengen der Bacillus in den beiden bezeichneten Nährsubstraten Aethylalkohol, Buttersäure und Milchsäure erzeugte, kann mit Sicherheit nicht angegeben werden, da diese Produkte in schwankenden Mengen auch in den nicht beimpften Nährmedien gleicher Art nachweisbar sind. Wir konnten uns davon sowohl in früheren Untersuchungen (siehe diese Zeitschrift, I. O. Bd. XLI, 6. Heft) als auch in den ad hoc ausgeführten überzeugen. Am ehesten glaubten wir noch die Bildung von Buttersäure in mäßigen Mengen annehmen zu dürfen.

Wie die folgenden beiden Tabellen zeigen, ist die Menge der gebildeten Essigsäure ziemlich unabhängig gewesen vom Alter der Kulturen, während die Menge des Schwefelwasserstoffes mit dem Alter der Kulturen etwas abgenommen hat.

Tabelle I.

Nährboden	Traubenzucker-Fleischbrühe					
Alter der Kultur	3 Tage	4 Tage	10 Tage	38 Tage	44 Tage	122 Tage
Geruch	fäkulent	fäkulent	fäkulent	fäkulent	fäkulent	fäkulent
Reaktion	neutral	schwach sauer	neutral	neutral	neutral	neutral
Schwefelwasserstoff	sehr reichlich	sehr reichlich	sehr reichlich	sehr reichlich	ziemlich reichlich	mäßig reichlich
Indol	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
Aethylalkohol	mäßig reichlich	spärlich	spärlich	spärlich	mäßig reichlich	mäßig reichlich
Aceton	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
Essigsäure	Spuren	Spuren (direkt nachweisbar)	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren
Milchsäure	mäßig reichlich	reichlich	mäßig reichlich	Spuren	reichlich mäßig	reichlich
Buttersäure	mäßig reichlich	mäßig reichlich	mäßig reichlich	spärlich	reichlich	mäßig reichlich

Tabelle II.

Nährboden	Milch				
Alter der Kultur	18 Tage	42 Tage	56 Tage	62 Tage	72 Tage
Geruch	fäkulent	fäkulent	fäkulent	fäkulent	fäkulent
Reaktion	schwach sauer	neutral	neutral	sauer	schwach sauer
Schwefelwasser- stoff	sehr reichlich	sehr reichlich	sehr reichlich	mäßig reichlich	sehr reichlich
Indol	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
Aethylalkohol	Spuren	mäßig reichlich	mäßig reichlich	mäßig reichlich	spärlich
Aceton	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
Essigsäure	Spuren	Spuren (direkt nachweisbar)	Spuren	beträchtliche Spuren	Spuren
Milchsäure	spärlich	Spuren	Spuren	spärlich	mäßig reichlich
Buttersäure	reichlich	mäßig reichlich	mäßig reichlich	ziemlich reichlich	reichlich

In allen Nährmedien, die zur Untersuchung gelangten, bildete der *Bacillus* einen mäßig intensiven widerlichen, fäkulenten Geruch.

Die Wachstumsgrenzen des *Bacillus* waren ziemlich weite: er entwickelte sich sowohl bei Brut- als auch bei Zimmertemperatur. Die Schnelligkeit der Entwicklung bei 21° C blieb nicht viel hinter der bei 37° C zurück.

Für das Wachstum des *Bacillus* war eine ausgesprochen alkalische Reaktion des Nährbodens am besten. In einer Versuchsreihe, in der Agar ohne Zuckerzusatz (15 ccm für 1 Röhrchen) verwendet worden war, konnte bei Zusatz von 0,1—0,5 ccm Normalnatronlauge¹⁾ zu lackmusneutralem Agar nach 48 Stunden üppiges Wachstum, bei Zusatz von 0,7 und 1,0 ccm Normalnatronlauge, sowie bei Zusatz von 0,2, 0,3 und 0,5 ccm Normalmilchsäure²⁾ jedoch kein Wachstum konstatiert werden. Nach 3-tägiger Beobachtung zeigte die Reihe folgendes Verhalten: Neutral bis 0,4 ccm Normalnatronlauge üppiges Wachstum mit Gasbildung, am reichlichsten bei 0,4 ccm; 0,5 ccm schwächeres Wachstum und kein Gas, 0,7 und 1,0 ccm kein Wachstum, ebenso nicht bei 0,2—0,5 ccm Normalmilchsäure. In einer zweiten Versuchsreihe, bei welcher Agar mit Zusatz von 1 Proz. Traubenzucker als Nährboden verwendet worden war, erfolgte schon nach 48 Stunden Wachstum in allen Röhrchen von 0,1—1,0 ccm Normalnatronlauge und 0,1—0,3 Normalmilchsäure; nur das Röhrchen mit 0,5 ccm Normalmilchsäure zeigte kein Wachstum. Nach 3-tägiger Beobachtung waren die Wachstumsverhältnisse die gleichen geblieben, dazu hatte sich überall Gasentwicklung eingestellt, am reichlichsten in den Röhrchen mit 0,4—1,0 ccm Normalnatronlauge. Gleichzeitig konnte in den alkalischen Röhrchen dieser Reihe eine Aufhellung des sonst bräunlichen Nährbodens nachgewiesen werden.

Nach 4 Tagen war in den Nährböden beider Versuchsreihen auch Farbstoffbildung bemerkbar geworden und zwar bis einschließlich den Röhrchen mit 0,4 ccm Normalnatronlauge. Nach 6 Tagen zeigte sich

1) 1 ccm = 0,8374 ccm Normalnatronlauge.

2) 1 ccm = 0,6364 ccm Normalmilchsäure.

Wachstum in den Röhrchen mit 0,7 und 1,0 ccm Normalnatronlauge der Versuchsreihe ohne Zucker. Zu dieser Zeit war das üppigste Wachstum in der Reihe mit Zucker bei 0,3—0,7 ccm und in der Reihe ohne Zucker bei 0,3—0,4 ccm Normalnatronlaugezusatz nachweisbar. Die Farbstoffbildung nahm in den nächsten Tagen noch zu und war nach 10 Tagen am intensivsten im Röhrchen mit 0,1 ccm Normalmilchsäure der Zuckerreihe.

Die rote Farbstoffbildung war am konstantesten in den Zuckeragarstich- und -Schüttelkulturen nachweisbar, fast regelmäßig auch in den Gelatine- und Zuckergelatinekulturen. Sie trat immer erst nach einigen Tagen auf und war abhängig vom Zutritt des Sauerstoffes. Die Nüance der Färbung war eine verschiedene, im allgemeinen war der Farbenton ein roter oder rotvioletter. Auch in solchen Kulturen, die ungefärbt blieben, wie z. B. Milchkulturen, oder in Zuckeragarkulturen, die Rotfärbung noch nicht zeigten, konnte diese sofort hervorgerufen werden, wenn man den Kulturen Brom-, besser noch Chlorwasser zusetzte. Milchkulturen wurden dann diffus rot, Agarstichkulturen entlang des ganzen Impfstiches.

Die Lebensfähigkeit des Bacillus in den gebräuchlichen Nährböden war im allgemeinen eine große, da er leicht Sporen bildete und diese sich als ziemlich widerstandsfähig erwiesen. So gelang es uns, Kulturen in Zuckeragar, die bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden waren, geschützt vor Austrocknung durch Guttaperchaverschluß, noch nach 21½ Monaten mit positivem Erfolge zu überimpfen und solche, die unter den gleichen Verhältnissen bei ungefähr 30° gestanden hatten, mit demselben Erfolge nach 20½ Monaten.

Pathogenes Verhalten.

Für unsere gebräuchlichen kleineren Versuchstiere zeigte der Bacillus im allgemeinen nur schwach pathogene Eigenschaften.

Schon für weiße Mäuse mußte man verhältnismäßig große Mengen vom Kulturmateriale nehmen, um nachweisbare Effekte zu erzielen:

So verwendete eine weiße Maus, die 2,5 ccm einer reichlich gewachsenen Zuckergelatinekultur der 5. Generation intraperitoneal erhalten hatte, innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Impfung.

Die Sektion des Tieres ergab: Oedem des subkutanen Gewebes der Bauchhaut; Lymphdrüsen in den Inguinalbeugen anscheinend unverändert; in der Bauchhöhle in ziemlich reichlicher Menge dünne, trübe, rötlichgraue Flüssigkeit; Serosa der Darm-schlingen dunkel rosafarben; mesenteriale Lymphdrüsen blaß; Leber und Nieren lehmfarben, morsch; Milz etwas vergrößert, ziemlich weich und dunkel; Nebennieren hellgelb; in den Pleurahöhlen mäßig viel klare, dünne Flüssigkeit; Lungen blaß.

Deckglaspräparate von der Peritonealflüssigkeit zeigten in reichlicher Menge mitteldicke, verschieden lange, aber einheitlich aussehende Bacillen, teils grampositiv, teils gramnegativ, oft in langen gegliederten Fäden, mit vielen, meistens polständigen, aber auch freiliegenden Sporen.

In den Präparaten vom Herzblute ließen sich Bakterien nicht nachweisen.

Dagegen fanden sich sowohl in den anaëroben Kulturen von der Peritonealflüssigkeit als auch in den vom Herzblute reichlich Kolonien einer Bacillenart, die in allen Eigenschaften der für die Impfung verwendeten entsprach.

Der beim Tiere erhobene Befund erinnert demnach in manchen Punkten an die Veränderungen, wie man sie bei den weißen Mäusen nach Impfung mit dem Bacillus oedematis maligni zu beobachten Gelegenheit hat.

Eine zweite Maus, die eine gleiche Menge derselben Kultur subkutan erhalten hatte, verwendete erst nach ungefähr 30 Stunden. Mit Ausnahme von Degeneration der

Leber und Nieren, die gelblichbraun und morsch waren, zeigte der Sektionsbefund dieses Tieres keine besonderen pathologischen Veränderungen.

Deckglaspräparate und Kulturen vom Herzblute ließen keine Bakterien nachweisen, während in den Deckglaspräparaten von der subkutanen Injektionsstelle (allerdings nicht steril entnommen) neben reichlichen Bacillen vom Typus der eingepfimpften sich noch spärlich gramnegative Kokken vorfanden.

Der Tod dieses Tieres könnte also wohl in erster Linie einer Giftwirkung des Bacillus zugeschrieben werden.

Gleichfalls gering und ungleichmäßig war die pathogene Wirkung des Bacillus für Meerschweinchen.

Zwei Meerschweinchen von 125 g Körpergewicht, von denen das eine 3 ccm einer 56-stündigen Zuckergelatinekultur der 4. Generation intraperitoneal, das andere die gleiche Menge derselben Kultur subkutan erhalten hatte, reagierten gar nicht auf die Impfung.

Dagegen zeigten zwei noch kleinere Meerschweinchen von 100 und 95 g Körpergewicht, die 2,5 und 3 ccm einer 72-stündigen Zuckergelatinekultur subkutan erhalten hatten, ziemlich schwere Krankheitserscheinungen und schmerzhafte, etwa hellergroße Infiltrate an den Injektionsstellen ohne Schwellung der regionären Leistendrüsen. Nach einigen Tagen bildeten sich aus den Infiltraten Geschwüre, die sich mit Borken bedeckten und langsam ausheilten.

Die Passage des Bacillus durch weiße Mäuse erhöhte anscheinend seine Virulenz und Giftigkeit für Meerschweinchen.

Zwei Meerschweinchen, von denen das eine ($M_8 = 145$ g) 4 ccm einer 20-stündigen das andere ($M_7 = 142$ g) 4 ccm einer 42-stündigen Zuckergelatinekultur der 2. Generation vom Herzblute der intraperitoneal geimpften Maus (siehe oben) subkutan erhalten hatte, reagierten mit etwa kronenstückgroßen, schmerzhaften Infiltraten an der Injektionsstelle, aus denen sich hellergroße, ziemlich scharf begrenzte Geschwüre mit speckigem Grunde bildeten, die langsam verheilten.

Und zwei Meerschweinchen ($M_8 = 125$ g und $M_9 = 145$ g), die je 4 ccm der oben erwähnten Kulturen vom Herzblute der Maus intraperitoneal erhalten hatten, verendeten bald nach der Impfung: M_8 , das mit der 42-stündigen Kultur geimpft worden war, schon 5½ Stunden danach, M_9 , das mit der 20-stündigen Kultur geimpfte Tier, nach ungefähr 12 Stunden.

Der Befund, der an den beiden verendeten Tieren erhoben werden konnte, war folgender:

M_7 : Geringes Oedem des subkutanen Gewebes der unteren Bauchhälfte; inguinale Lymphdrüsen ohne Veränderung; reichlich trübe, dünne, gelblichgraue Flüssigkeit in der Bauchhöhle; fleckige Rötung des Peritoneum parietale, gleichmäßige des großen Netzes; Milz klein, hellrot; Nebennieren hellgelb; Nieren gelblichbraun; Leber hellbraun; Lungen blaß.

Deckglaspräparate von der peritonealen Flüssigkeit zeigten in mäßiger Menge Eiterkörperchen und sehr spärlich Bacillen vom Typus der eingepfimpften.

Aërobe Kulturen vom Herzblute und Peritonealexsudate, ebenso die anaëroben vom Herzblute blieben steril (4-tägige Beobachtung), während die anaëroben Kulturen des Peritonealexsudates in mäßig reichlicher Menge und ausschließlich Kolonien des injizierten Bacillus zeigten.

M_9 : mächtiges Oedem der Bauchhaut; die linken inguinalen Lymphdrüsen blaß; die rechten gerötet; in der Bauchhöhle etwa 5 ccm trüber, graugelber, leicht fadenziehender Flüssigkeit, vermengt mit kleinen eitrigen und fibrinös-eitrigen Flocken; Peritoneum gerötet; Milz klein, blaß; Nebennieren hellgelb; Leber und Nieren gelblichbraun; in den Pleurahöhlen klare Flüssigkeit in mäßiger Menge; Lungen blaß.

In den Deckglaspräparaten vom Peritonealexsudate ließen sich reichlich Eiterkörperchen nachweisen und nur spärlich Bacillen vom Typus der eingespritzten.

Die anaëroben und aëroben Kulturen vom Herzblute blieben steril (4-tägige Beobachtung), die Kulturen vom Peritonealexsudate waren unbrauchbar.

Der Befund der beiden Tiere, deren Tod wohl als toxisch-infektiöser, vielleicht vorwiegend toxischer, angesehen werden dürfte, wofür auch die stärkere Wirkung der älteren Kultur sprach, erinnerte gleichfalls in einigen Veränderungen an die Befunde bei Meerschweinchen nach intraperitonealer Einverleibung von Bacillen aus der Gruppe des malignen Oedems.

Während unsere Kenntnisse über farbstoffbildende aërobe Bakterien als ziemlich umfangreiche bezeichnet werden können, wissen wir über farbstoffbildende anaërobe Arten so gut wie nichts. Wohl ist es bekannt, daß manche Bakterien ihren Farbstoff nur bei Behinderung des Sauerstoffzutrittes, also unter anaëroben Bedingungen bilden, im Gegensatz zu den meisten der uns bekannten Farbstoffbildner, die alle für die Farbstoffbildung des Sauerstoffes nicht entbehren können, ihn vielmehr unbedingt benötigen. Aber es handelt sich auch in diesen Fällen um Bakterien, die als fakultativ anaërobe gelten, ansonsten unter aëroben Bedingungen gut fortkommen.

In der 4. Abhandlung unserer Mitteilungen über anaërobe Bakterien¹⁾ haben wir im Falle II einen *Bacillus* beschrieben, der in Gelatine- und Zuckergelatinekulturen bei 21—22° C häufig in der Umgebung von Einzelkolonien schwärzlich-braune Verfärbung zeigte, und im Falle III einen *Vibrio*, der unter den gleichen Bedingungen schwärzliche Kolonien bildete. Wir haben bei Erörterung der Differentialdiagnose der von uns gefundenen anaëroben Bakterien auf das von Rist beschriebene *Spirillum nigrum* hingewiesen, das in Zuckergelatine bei 23° C intensiv schwarze Kolonien bildete.

Unter den beschriebenen anaëroben Bakterien haben wir in der uns zugänglichen Literatur nur einen *Bacillus* aufgefunden, der einen roten Farbstoff produziert.

Er wurde von Okada²⁾ im Jahre 1892 beschrieben, entstammte der blutig-serösen subkutanen Flüssigkeit eines Meerschweinchens, das mit Fußbodenstaub geimpft worden war, und zeigte folgende Eigenschaften:

In hoher Gelatinestichkultur bildeten sich im unteren Teile des Impfstiches kleine Kolonien mit radiärer Streifung an der Peripherie. Nach und nach verflüssigte der Nährboden in den unteren zwei Dritteln und die zu Boden gesunkenen Flocken färbten sich rötlich. Schließlich bekam die ganze Flüssigkeit einen rötlichen Stich. Das lange Zeit starr gebliebene oberste Drittel der Gelatine wurde erst allmählich flüssig und rot.

In Agarstichkulturen entwickelte sich der *Bacillus* schon nach 24 Stunden bei 37° in den unteren Teilen des Impfstiches und setzte sein Wachstum allmählich gegen die Oberfläche zu fort. Dann begann von oben langsam nach abwärts die Rötung, die nach und nach intensiver wurde und schließlich bekam der obere Teil des Nährbodens eine diffuse rote Färbung, während im unteren Teil nur die Kolonien rot gefärbt erschienen.

Auch in den Bouillonkulturen, die Trübung erkennen ließen, bildete sich Farbstoff.

Morphologisch ähnelte das Stäbchen dem *Bacillus* des malignen Oedems. Seine Enden waren leicht abgerundet, mitunter zeigte es kapselartige Hüllen, in alten Bouillonkulturen bildete es häufig lange, ungegliederte Fäden, war lebhaft beweglich, ließ meist polständige Geißeln nachweisen und bildete endogene Sporen. Vor der Sporulation zeigte der *Bacillus* Anschwellungen, gewöhnlich an einem Ende, mitunter auch in seiner Mitte.

Die Sporen behielten ihre Lebensfähigkeit lange und waren gegen Hitze und Chemikalien ziemlich widerstandsfähig.

Der *Bacillus* färbte sich leicht und war positiv gegenüber der Methode von Gram. Pathogenität für Tiere konnte nicht nachgewiesen werden, trotz oft wiederholter Versuche.

Okada schlug vor, das Stäbchen seiner Farbstoffbildung wegen als *Bacillus rubellus* zu bezeichnen.

Ob nun der von uns isolierte *Bacillus* mit dem von Okada beschriebenen identifiziert werden darf, läßt sich nicht ohne weiteres behaupten. Es gibt der Merkmale einige, die beide Bacillen miteinander gemeinsam haben, andererseits aber finden sich in der Beschreibung von

1) Diese Zeitschrift, I. Abt. Orig. Bd. XLI.

2) Okada, K., Ueber einen roten Farbstoff erzeugenden *Bacillus* aus Fußbodenstaub. (Centralbl. f. Bakt. u. Paras. Bd. XI. 1892.)

Okada für seinen *Bacillus* einige Eigenschaften angegeben, die eigentlich eine Trennung beider rechtfertigen würden. Mit voller Sicherheit wird sich ein Entscheid nicht erbringen lassen, wir müssen die Beantwortung dieser Frage demnach unentschieden lassen.

Ist die Tatsache, daß wir es mit einem roten Farbstoff erzeugenden anaëroben *Bacillus* zu tun haben, an und für sich schon eine interessante, um so mehr als der *Bacillus* aus einem pathologischen Produkt des Menschen isoliert wurde, so erscheint noch bemerkenswerter die Tatsache, daß diese Farbstoffbildung nur unter gewissen Bedingungen erfolgt. Sie ist zunächst abhängig vom Zutritt des Sauerstoffes: nur dort, wo dieser unbehindert dazu kann, tritt die rote Farbe zum Vorschein. Deshalb sieht man in Agarstichkulturen, die nicht überschichtet sind, die Farbstoffbildung zunächst an der Oberfläche, später färben sich die darunter liegenden Parteen des Nährbodens, etwa bis zur Höhe des Wachstumbeginnes, und dann erst die obersten Parteen des Impfstiches. Treten bei zunehmendem Alter der Kultur Austrocknungserscheinungen auf und damit Spalten und Risse im Nährboden, so schreitet auch die Farbstoffbildung nach unten zu vor. Ueberschichtete Agarkulturen zeigen Rotfärbung auch zunächst nur in den obersten Parteen des überschichtenden Agarpfropfes, dort wo gar kein Wachstum des *Bacillus* erfolgt, und erst später sieht man etwa $\frac{1}{2}$ —1 cm unter der Oberfläche an den dort vorhandenen Kolonien Rotfärbung auftreten. Niemals bildete sich bei unseren vielen Beobachtungen Farbstoff in den unteren zwei Dritteln der Kulturen, solange der Zutritt des Sauerstoffes zu diesen Parteen abgehalten werden konnte. Ebenso fehlte Farbstoffbildung in gut überschichteten Gelatine- und Zuckergelatinekulturen. Der später niedergefallene Satz dieser Kulturen blieb schmutzig grauweiß. Nicht überschichtete Gelatinekulturen, mit und ohne Traubenzuckerzusatz, zeigten hingegen zunächst in den obersten Schichten der verflüssigten Gelatine eine diffuse Rotfärbung, die sich allmählich nach unten zu ausbreitete. Mit der Zunahme des Bodensatzes, die im allgemeinen ziemlich langsam erfolgte, begann auch die Rotfärbung desselben, die langsam zunahm, um schließlich manchmal einen intensiven rotvioletten Farbenton zu erlangen. Damit war auch die diffuse Rotfärbung wieder zurückgegangen und die Gelatine hatte sich fast völlig geklärt.

Zweitens war die Farbstoffbildung abhängig vom Gehalt des Nährbodens an Pepton. Am schönsten zeigte diese Tatsache eine Versuchsreihe, in welcher das Wachstum des *Bacillus* bei Zusatz verschiedener Zuckerarten geprüft wurde. In jener Reihe, in der peptonfreie Nährböden verwendet wurden, blieb die Farbstoffbildung völlig aus, während in der Reihe mit peptonhaltigen Nährböden intensive Rotfärbung erfolgte.

Zuckerzusatz beeinträchtigte die Farbstoffbildung nicht, ebenso nicht die Reaktion des Nährbodens, solange nicht gewisse Grenzen überschritten wurden.

Die Farbstoffbildung war, wie schon hervorgehoben wurde, nicht auf die Kolonien beschränkt, trat vielmehr zunächst diffus auf und zwar in jenen obersten Parteen des Nährbodens, wo Wachstum des *Bacillus* gar nicht erfolgt war, die aber unbehinderten Sauerstoffzutritt hatten. Die Farbstoffbildung begann immer erst nach einigen Tagen; vor dem 3. Tag wurde sie nie sichtbar.

Die gleiche Rotfärbung erhielten wir aber auch in farblosen Kulturen unseres *Bacillus*, wenn diesen Chlor- oder Bromwasser zugesetzt

wurde. So zeigten alte Milchkulturen auf solchen Zusatz sofort eine diffuse Rotfärbung und Agarstichkulturen Rötung entlang des vorher ungefärbten Impfstiches.

Da die Fähigkeit, Indol zu bilden, unserem *Bacillus* sicher mangelte, wie zahlreiche Versuche gezeigt hatten, glaubten wir, die Farbstoffbildung unseres *Bacillus* in Beziehung bringen zu dürfen mit der Reaktion, die dem Proteinchromogen von Stadelmann¹⁾ (Neumeisters Tryptophan) eigen ist, einem Körper, der bei der Eiweißverdauung durch Trypsinferment gebildet wird, aber auch bei jedem tieferen Zerfall der Eiweißkörper, wie Fäulnis derselben entsteht. Diese unsere Annahme möchten wir mit der nötigen Vorsicht vorgebracht haben und wollen an anderer Stelle darauf zurückkommen.

Durch diese seine charakteristische Rotfärbung unterscheidet sich der *Bacillus* leicht von anderen anaëroben Bakterien, die ihn sonst mehr oder weniger nahe stünden.

* * *

Daß der isolierte anaërobe *Bacillus* als Erreger des perinephritischen Abscesses angesehen werden konnte, dürfte wohl kaum einem Zweifel unterliegen. Dafür sprach vor allem die Tatsache, daß wir mikroskopisch und kulturell dieses Bakterium einzig und allein im Eiter vorfanden, und nicht weniger vielleicht auch der Verlauf der Erkrankung nach Eröffnung des Abscesses. Schon einmalige Ausspülung der Absceßhöhle mit Wasserstoffsuperoxyd, der auf Grund des bakteriologischen Befundes verwendet wurde, hatte Abfall der Temperatur und rasches Aufhören der Sekretion zur Folge, worauf bald völlige Heilung eintrat. Für die Annahme, daß der anaërobe *Bacillus* nur sekundäre Bedeutung hatte, der ursprüngliche Erreger bereits zu Grunde gegangen war, konnten beweiskräftige Argumente nicht gefunden werden.

Was schließlich die Entstehung des Abscesses anbelangt, so können darüber nur Vermutungen ausgesprochen werden. Dem bei der Operation erhobenen Befund nach zu urteilen, war der Absceß sicher ein alter. Die Angabe der Patientin, daß sie schon nach ihrem ersten Partus durch einige Zeit stark bohrende Schmerzen in der linken Nierengegend verspürt hätte, bei gleichzeitigem Fieber, stünde damit in Uebereinstimmung. Es wäre deshalb immerhin denkbar, die Entstehung des Abscesses mit dem ersten Partus in Zusammenhang zu bringen. Selbstverständlich könnten aber auch alle übrigen für solche Prozesse in Betracht kommenden Ursachen zur Erklärung herangezogen werden, mit Ausnahme vielleicht der hämatogen metastatischen Entstehung, für die keine Anhaltspunkte vorlagen, abgesehen davon, daß auch die Art des Erregers selbst gegen eine solche Annahme sprechen würde.

Tafelerklärung.

Fig. 1. Klatschpräparat von einer Plattenstrichkultur auf Zuckeragar (Wasserstoffatmosphäre), 3 Tage bei 37° C: typische Formen mit polständigen und freien Sporen.

Fig. 2. Ausstrichpräparat einer Zuckeragarstichkultur, 2 Tage bei 37° C: Bacillen mit Geißeln, nach der Methode von van Ermengem dargestellt.

Fig. 3. Ausstrichpräparat einer Zuckeragarstichkultur, 34 Tage bei 37° C: reichlich freie Sporen, manche noch mit den Resten der Bacillenleiber, spärlich Bacillen und kurze Fäden.

1) Stadelmann, E., Ueber das beim tiefen Zerfall der Eiweißkörper entstehende Proteinchromogen, den die Bromreaktion gebenden Körper. (Zeitschr. f. Biologie. 1890.)

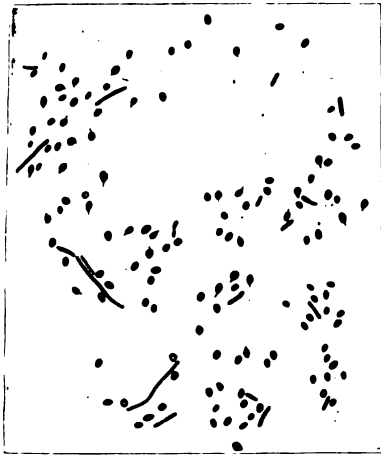


Fig. 3.

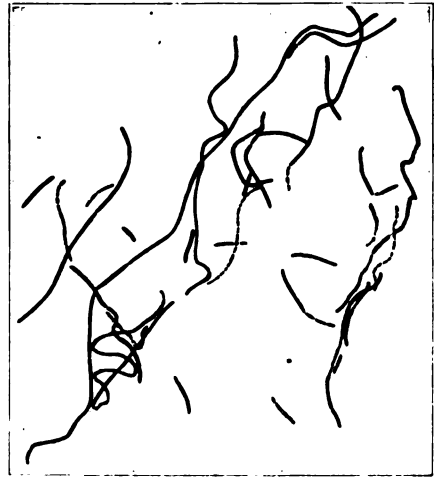


Fig. 4.

Fig. 1.



Fig. 2.

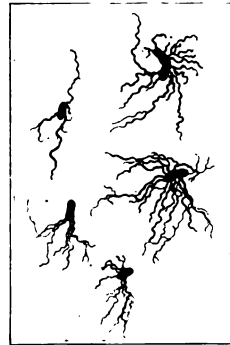


Fig. 5.



Fig. 6.



Fig. 7.

Fig. 4. Ausstrichpräparat einer Strichkultur in Agar mit Zusatz von 1,0 ccm Normalnatronlauge, 14 Tage bei 37° C: Fäden verschiedener Länge und Form (die im Präparat dunkel gezeichneten Formen waren grampositiv, die hellen gramnegativ).

Fig. 5. Stickskultur in Gelatine bei 22° C.

Fig. 6. Schüttelkultur in Gelatine bei 22° C.

Fig. 7. Stickskultur in erstarrter Hydrokelenflüssigkeit bei 37° C.

Die Figg. 1, 2, 3 und 4 wurden bei Immersionsvergrößerung gezeichnet (Zeiss, homog. Immersion 2 mm, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6); die Figg. 5, 6 und 7 von Herm. Dümler in Wien mit der Stereoskopcamera nach Prof. Dr. Elschnig aufgenommen.

Nachdruck verboten.

Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung.

[Aus dem hygienischen Institute und der Ohrenklinik der Universität Heidelberg.]

Von Dr. med. **Karl Süpfle**, Assistenten am hygienischen Institute.

(Fortsetzung.)

Auch die Staphylokokken können als selbständige Eitererreger auftreten, wie ich dies in 4 Fällen konstatieren konnte, in denen der *Micrococcus pyogenes* — 3mal *aureus*, 1mal *albus* — als alleiniger Eitererreger auftrat. Wenn ein solches Vorkommnis auch selten war, so beweist es doch, daß die Staphylokokken dieselbe Rolle spielen können, wie die allerdings viel häufigeren Kettenkokken, vor allem der *Streptococcus pyogenes*. Ich muß den Befund von *Micrococcus pyogenes* als alleinigen Erreger der Otitis um so mehr hervorheben, als den Staphylokokken von vielen Seiten die Eigenschaft eines primären Eitererregers abgesprochen worden ist. Ich gebe gern zu, daß, besonders bei mangelhafter Technik, ein anspruchsvoller Erreger neben dem *Micrococcus pyogenes* übersehen worden ist; zu einer solchen Annahme bin ich um so mehr geneigt, als ich selbst in einem Falle (No. 31) auf den gewöhnlichen Nährböden lediglich Staphylokokken fand, während nur auf Blutagar ein dem *Streptococcus mucosus* nahestehender Kapsel-*Streptococcus* zur Entwicklung gekommen war, der mir also ohne Verwendung des Blutagars einfach entgangen wäre. Aber selbst bei Benutzung dieses empfindlichen Nährbodens habe ich doch immerhin in 4 Fällen *Micrococcus pyogenes* als alleinigen Eitererreger angetroffen. Wenn nun auch theoretisch möglich ist, daß in diesen Fällen der eigentliche „primäre Erreger“ zwar vorhanden, aber selbst auf Blutagar nicht mehr nachweisbar gewesen wäre, so fehlt für eine solche Vermutung jeder tatsächliche Untergrund, vielmehr besteht eine völlige Uebereinstimmung zwischen mikroskopischem und kulturellem Befund: Bei dem erwähnten Falle der schwer züchtbaren Kapselstreptokokken waren diese auch im Ausstrichpräparat des Eiters vorhanden, während die Fälle, bei denen selbst auf Blutagar nur Staphylokokken wuchsen, auch im Ausstriche keine anderen Formen aufwiesen.

Ich möchte daher die Anschauung vertreten, daß auch der *Micrococcus pyogenes* als primärer Eitererreger bei der akuten Mittelohrentzündung auftreten kann, als solcher aber nur sehr selten, bei meinen Untersuchungen in 9 Proz., vorkommt.

Tabelle 1.
Befund von *Streptococcus pyogenes*.

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund	
					Art der gefundenen Mikroorganismen	Tierpathogenität der gefundenen Mikroorganismen
1	14 Jahre	Myringitis und akute Otitis media mit reichlich serösem Sekret. Heilung nach 11 Tagen	4 Tage	Spontanperforation	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Maus † < 19 Stdn.
2	27 „	Frische akute Otitis media. Günstiger Verlauf. Heilung nach 3 Wochen	4 „	Paracentese	do.	Maus † 30 Stdn.
3	10 „	Otitis media acuta sinistra. Paracentese des vorgewölbten Trommelfelles; Blut, wenig Eiter. Heilung nach 3 Wochen	1 Tag	do.	do.	Maus † < 18 Stdn.
4	10 „	Otitis media acuta dextra bei demselben Patienten. Reichliches seröses Sekret. Heilung nach 10 Tagen	5 Tage	do.	do.	Maus † < 20 Stdn.
5	43 „	Otitis media epitympaica mit Blutblasen. Proc. mastoid. stark infiltriert. Heilung nach 20 Tagen	8 „	frische Spontanperforation	do. <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Maus † < 19 Stdn.
6	44 „	Otitis media epitympaica. Heilung nach 3½ Wochen	3 „	Paracentese	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Maus † < 19 Stdn.
7	25 „	Frische Otitis media acuta. Vor 8 Tagen Paracentese. Langesamer Verlauf. Heilung nach 4 Wochen. (Ein Absceß vom Trommelfell enthält ebenfalls <i>Streptococcus pyogenes</i> in Reinkultur.)	8 „	8 Tage alte Paracenteseöffnung	do.	Maus † 24 Stdn.
8	21 „	Otitis media acuta epitympaica nach Angina lacunaris. Nach 5 Tagen Spontanperforation. Hartnäckiger Verlauf. Heilung nach 7 Wochen	7 „	frische Paracentese (Perforation bestand schon seit 2 Tagen)	do.	Maus † < 20 Stdn.
9	22 „	Akute Mittelohreiterung mit Mastoiditis, die die Eröffnung des Warzenfortsatzes nötig machte. Danach glatte Heilung	12 „	Warzenfortsatz	do.	Maus † 60 Stdn.

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund	
					Art der gefundenen Mikroorganismen	Tierpathogenität der gefundenen Mikroorganismen
10	18 Jahre	Epitympanale Otitis mit Beteiligung des Warzenfortsatzes. Bezoldscher Durchbruch im Beginn. Eröffnung des Warzenfortsatzes. Danach glatter Verlauf	5 Tage 25 "	4 Tage alte Perforation Warzenfortsatz und Antrum vor 3 Tagen operativ eröffnet	Streptococcus pyogenes Streptococcus pyogenes im Ausstrichpräparat zahlreich. Die Kulturen blieben steril, da die Eiterung schon mit Jodoform behandelt war	Maus † < 15 Stdn.
11	36 "	Akute epitympanale Mittelohreiterung nach Schnupfen. Mastoiditis. Eröffnung des Warzenfortsatzes	3 Wochen 23 Tage	3 Wochen alte Perforationsöffnung Warzenfortsatz	Streptococcus pyogenes do.	Maus † < 14 Stdn. Maus † 40 Stdn.
12	11 "	Otitis media acuta mit Beteiligung des Warzenfortsatzes, der operativ freigelegt wird. Langwieriger Verlauf	1 Tag 3 Wochen	frische Spontanperforation Warzenfortsatz	do. do.	Maus † 15 Stdn. Maus † 20 Stdn.
13	16 "	Akute Otitis media mit Hämatom in der Gehörgangswand. Hohe Temperaturen. Mastoiditis. Operation	3 "	do.	do.	Maus † < 20 Stdn.
14a	26 "	Otitis media acuta nach Schnupfen. Langwieriger Verlauf. Mastoiditis. Eröffnung des Warzenfortsatzes. Klinisch sind No. 12, 13 und 14 sehr ähnlich verlaufen	1 Monat	do.	do. (Vgl. No. 14b das Sekret aus Perforationsöffnung)	Maus † 30 Stdn.
15	21 "	Traumatische Trommelfellruptur, dann Schnupfen und akute Otitis media, die nach 10 Tagen geheilt war. 3 Wochen später Eiterung, akute Mastoiditis mit Senkungsabscess. Operation. Langsame Heilung	5 Tage bezw. 4 Wochen	do.	Streptococcus pyogenes	Maus † < 19 Stdn.

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund Art der gefundenen Mikroorganismen	Tierpathogenität der gefundenen Mikroorganismen
16	9 Jahre	Vor 3 Wochen akute Otitis media, die ohne Eiterung rasch heilte. Danach schwere Otitis mit Beteiligung des Warzenfortsatzes. Nach der Operation glatte Heilung	3 Wochen	Warzenfortsatz	Streptococcus pyogenes	Maus † < 19 Stdn.
17	6 „	Vor 14 Tagen Masern. Akute Otitis media, gleichzeitig Scharlach. Schwere Erkrankung mit Beteiligung des Warzenfortsatzes; subperiostaler Absceß	10 Tage	do.	do.	Maus † < 20 Stdn.
18	3½ „	4 Monate vorher Scharlach; danach Masern und beiderseitige Ohr-eiterung vor 3 Mon.; Operation am rechten Ohr. Jetzt Antrum-aufmeißelung links; glatte Heilung	2 Monate	do.	do.	Maus † < 19 Stdn.
19	9 „	Otitis media acuta mit Mastoiditis nach Masern. Antrum-aufmeißelung; Sinusthrombose. Heilung macht gute Fortschritte. Patientin steht noch in Behandlung	5 Tage	Paracentese bei schon bestehender Perforation	do.	Maus † 24 Stdn.
			5 „	Warzenfortsatz	do.	Maus † 25 Stdn.
20	27 „	Rekurrierende Otitis media mit Exazerbationen. 1. Anfall vor 2 Monaten; Heilung. Vor 1 Monat akutes Rezidiv mit Beteiligung des Warzenfortsatzes; Operation. Langsame Heilung	30 „	alte Perforationsöffnung	do.	Maus † 20 Stdn.
			31 „	Warzenfortsatz	do.	Maus † 30 Stdn.
21	4 „	Vor 3 Jahren Masern-otitis. Rekurrende Otitis media. Akutes Rezidiv. Mastoiditis	4 Wochen	do.	do.	Maus † < 20 Stdn.

Tabelle 2.

Befund von Streptococcus pyogenes gemeinsam mit Micrococcus pyogenes.

22	18 Jahre	Akute Otitis media seit 1 Tage. Nach Paracentese rasche Heilung	1 Tag	Paracentese	Streptococcus pyog. überwiegend; Micrococcus pyog. albus	Maus † < 18 Stdn. Maus † am 4. Tage
----	----------	---	-------	-------------	--	--

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund	
					Art der gefundenen Mikroorganismen	Tierpathogenität der gefundenen Mikroorganismen
23	19 Jahre	Otitis media acuta. Heilung ohne Komplikationen nach ziemlich langer Zeit; nach 11 Tagen Rezidiv, dann rasche Heilung	10 Tage	10 Tage alte Perforationsöffnung	Streptococcus pyog. Micrococcus pyog. citreus. Corynebact. pseudodiphtheriticum	Maus + < 20 Stdn. Maus + 24 Stdn.
24	8 „	Akute Otitis media dextra. Beginn vor 16 Tagen. Besserung. Dann neue Erkrankung vor 4 Tagen. Rasche Heilung	16 „	Paracentese	Streptococcus pyog. überwiegend. Micrococcus pyog. aureus	Maus + < 19 Stdn. Maus + 24 Stdn.
25	8 „	Otitis media acuta des linken Ohres desselben Patienten; Parotitisabsceß. Glatter Verlauf	17 „	do.	Streptococcus pyog. Micrococcus pyog. aureus	Maus + < 20 Stdn. Maus + 30 Stdn.
			20 „	Parotitisabsceß	Streptococcus pyog.	
14b	26 „	Otitis media acuta nach Schnupfen. Langwieriger Verlauf. Mastoiditis. Im Warzenfortsatz fand sich Streptococcus pyogenes in Reinkultur, vgl. No. 14a	5 „	Spontanperforation	Streptococcus pyog. Micrococcus pyog. aureus	Maus + 28 Stdn. Maus 0

Tabelle 3.

Befund von Streptococcus mucosus.

26	22 Jahre	Akute Otitis media von etwas langer Dauer, aber ohne Komplikationen	4 Tage	Paracentese	Streptococcus mucosus	Maus + < 19 Stdn.
27	43 „	Otitis media acuta. Bei der Aufmeißelung zeigte sich die Corticalis intakt, doch waren die Warzenfortsatzzellen mit Granulationen stark gefüllt und ein Durchbruch in die tiefe Halsmuskulatur vorhanden. Heilungsverlauf gut	2 Monate	Warzenfortsatz	do.	Maus + < 20 Stdn.
28	50 „	Otitis media acuta; Mastoiditis. Die Operation ergab große Knochenzerstörungen; auch zeigte der Prozeß erhebliche Tendenz zum Fortschreiten, so	17 Tage	Paracentese	do.	Maus + < 19 Stdn.

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund	
					Art der gefundenen Mikroorganismen	Tierpathogenität der gefundenen Mikroorganismen
28	50 Jahre	daß eine Nachoperation notwendig wurde, welche einen Bezold'schen Durchbruch feststellen ließ. Patient befindet sich noch in Behandlung.	23 Tage	Warzenfortsatz	Streptococcus mucosus	
29	30 „	Mehrfach Gelenkrheumatismus. Seit 5 Wochen wiederholt rezidivierende epitympanale Mittelohreiterung. Geringe Allgemeinbeschwerden. Extraduraler Absceß, Bezold'scher Durchbruch, hochgradige Knochenzerstörungen. Nach der Operation glatte Heilung	5 Wochen	Paracentese entleert ein Minimum von Sekret; die lange bestehende Perforation war tags zuvor geheilt	Streptococcus mucosus. Bact. acidilactici. Bacter. coli commune. Corynebact. pseudodiphtheriticum	
			1 Tag später	Warzenfortsatz	Streptococcus mucosus	Maus † < 18 Stdn.
30	34 „	Otitis media acuta mesotympanalen Charakters. Nach Paracentese rasche Heilung	14 Tage	Paracentese bei schon bestehender Spontanperforation	Streptococcus mucosus überwiegend; Micrococcus pyog. aureus	do. Maus † 6 Stdn.
31	36 „	Rekurrierende Otitis media; erster Anfall vor 4 Monaten, zweiter Anfall vor 2 Monaten. Heilungsverlauf verzögert, Heilung erst nach 6 Wochen	4 Monate	Paracentese	Dem Streptococcus mucosus nahestehender, schwer züchtbarer Kapselstreptococcus. Micrococcus pyog. aureus. Corynebact. pseudodiphtheriticum	Maus † 48 Stdn. Maus † 16 Stdn. Meerschweinchen †

(Fortsetzung folgt.)

Nachdruck verboten.

Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires).

4^e Mémoire.

La Syphilis.

Par le Dr. F. J. Bosc, Professeur à l'Université de Montpellier.

Avec 17 figures.

(Fortsetzung.)

Les formes protoplasmiques à une ou plusieurs granulations chromatiques centrales ne sont pas moins difficiles à interpréter. Nous n'avons pu mettre en évidence une relation entre ces formes d'inclusion et un processus dégénératif du protoplasme ou du noyau de la cellule-hôte, mais le fait qu'on les trouve surtout dans les points où les tréponèmes sont très abondants nous a amené à nous demander s'il n'y a pas un rapport entre ces inclusions et ces microorganismes. Nous verrons en effet, dans le chapitre qui suit que les tréponèmes pénètrent dans le protoplasma des cellules, surtout dans les cellules épithéliales, mais aussi dans les cellules conjonctives hypertrophiées en particulier dans les cellules endothéliales et dans les plasmazellen à hypertrophie colossale. Il semble que le tréponème puisse vivre et se développer dans les cellules surtout épithéliales, tandis qu'il subit un processus très actif de phagocyte dans les cellules endothéliales et les plasmazellen. L'étude du processus phagocytaire et de dégénérescence des tréponèmes nous a montré que ceux-ci subissent dans les cellules une fragmentation qui aboutit à la formation de granulations égales ou de volume variable ou à une boule volumineuse ou à plusieurs boules inégales. Il paraît très probable, d'après nos recherches, que ces boules colorées en noir par le nitrate d'argent, correspondent à celles qui sont colorées en rouge vif par le Mann, de sorte que les inclusions homogènes du premier type doivent être considérées comme des produits de dégénérescence de tréponèmes inclus dans le protoplasma cellulaire.

Les formes d'inclusions du 2^e type et constituées par une petite masse à un ou plusieurs corpuscules chromatiques nous paraissent être également en rapport avec la présence et la modification du tréponème dans les cellules et la localisation des inclusions correspond bien à la localisation des tréponèmes lorsqu'on compare des coupes de coloration différente. Ces inclusions se rapprochent beaucoup des inclusions qui existent dans la vaccine, dans la variole et dans la clavelée et ont aussi la plus grande analogie avec les corpuscules de Leishman et avec les figures d'inclusions dites à des trypanosomes inclus dans les cellules épithéliales dans les cas d'infection à Trypanosoma Brucei, ainsi que vient de le démontrer Sauerbeck (49).

Pent être dans ces formes d'inclusion la plupart ne doivent-elles par être considérées comme des produits de dégénérescence, mais comme des formes de résistance. Je dois ajouter que dans quelques globules rouges du sang de syphilitiques en pleine roséole, j'ai constaté des inclusions arrondies, entourées d'une zone claire, et formées par une petite masse arrondie ou allongée renfermant de la chromatine disposée sous forme d'un fin réseau ou de quatre masses donnant par exemple l'aspect d'un tétragène.

Ce sont ces inclusions intracellulaires que j'indiquais déjà en 1901 (Arch. de méd. expér. Mai) comme des formations parasitaires assimilables à celles de la vaccine, de la variole et de la clavelée.

IV.

Histogénèse.

Nous avons admis que toutes les lésions syphilitiques présentent une même structure générale, qu'il s'agisse de lésions nodulaires de type ordinaire ou gommeux ou bien de lésions diffuses telles que la lymphite ou la méningoencéphalite du fœtus syphilitique. Ces lésions doivent donc relever l'action d'un même virus et comme dans toutes nous avons trouvé le *Treponema pallidum* dans des conditions qui permettent de penser à son action pathogène, nous devons examiner le mécanisme par lequel ce microorganisme agit sur les tissus pour produire les lésions spécifiques de la syphilis.

Une des premières choses qui frappent dans l'étude du tréponème dans les lésions syphilitiques c'est qu'on le trouve dans la prolifération épithéliale aussi bien que dans la prolifération conjonctive: dans l'épiderme du bord de l'ulcération chancreuse, dans l'épiderme des papules non ouvertes, dans celui des bulles de pemphigus, dans l'épithélium des syphilomes du poulmon, du foie, des capsules surrénales ... etc. Les tréponèmes ne se trouvent pas accidentellement dans les parties épithéliales: si pour le chancre ulcéré on pourrait penser à une pénétration dans l'épithélium ramolli de tréponèmes végétant dans l'ulcération, il n'en est pas de même pour les néoformations épithéliales du foie ou du poulmon dans lesquelles dès leur début, sont uniformément répandus une grande quantité de tréponèmes et en nombre encore plus considérable que dans la partie conjonctive du syphilome. Plus la lésion épithéliale est intense et plus le nombre de tréponèmes y est grand: dans les lésions de syphilis héréditaire très grave du foie, par exemple, les néoformations épithéliales sont le siège d'un véritable fourmillement de parasites qui non seulement pullulent dans les interstices de cellules mais pénètrent dans leur masse protoplasmique. Ces faits qui ont été publiés à peu près en même temps par Levaditi (19) et par nous (43, 44) montrent que le tréponème a une véritable affinité pour les cellules épithéliales. Et ceci nous explique pourquoi le sang des syphilitiques est peu virulent: dès qu'ils sont déversés dans le courant circulatoire, les tréponèmes ne restent pas dans le sang qui paraît leur être défavorable; ils traversent les vaisseaux pour aller se fixer dans les tissus et en particulier dans les tissus épithéliaux. Ces constatations viennent vérifier de remarquable façon l'opinion que je soutiens depuis 6 ans en me basant sur l'étude histologique des lésions syphilitiques, à savoir que la syphilis n'est pas seulement une maladie du tissu conjonctif, comme Salmon a tenté encore tout récemment de le soutenir (20), mais qu'elle est bien caractérisée par une néoformation à la fois épithéliale et conjonctivo-vasculaire, et cela au même titre que la variole ou la clavelée.

Les tréponèmes sont présents dans les néoformations conjonctives et vasculaires. Dans le chancre, on les trouve dans le tissu qui fait le fond de l'ulcération comme dans la profondeur et non seulement dans le chancre apparent mais encore dans les lésions non visibles à l'œil du chancre réel ou histologique de la période d'incubation (Levaditi). Les tréponèmes se trouvent également dans les lésions conjonctives des pustules de généralisation, comme dans les lésions diffuses de lymphite et d'adénopathie. Son existence et souvent sa plus grande abondance au voisinage et dans la paroi même des vaisseaux lymphatiques et sanguins et entre les cellules endothéliales permet de comprendre la constance et l'intensité des lésions d'endopérivasculairite.

La progression des lésions se fait, comme je l'ai indiqué, par les espaces lymphatiques, ou par les espaces périvasculaires, puis par les vaisseaux lymphatiques. Or l'étude du chancre a montré à Levaditi, et j'ai pu le vérifier, que le tréponème progresse dans les tissus à travers les espaces lymphatiques dilatés et surtout à travers les espaces périvasculaires les plus volumineux et de pénétration plus facile. Le tréponème arrive ainsi dans les vaisseaux lymphatiques (Levaditi) dans la lumière desquels il est facile de les constater; là ils pourront progresser rapidement jusqu'au ganglion et nous avons vu en effet que le ganglion régional devenait virulent du 7^e au 10^e jour après le début du chancre et de nombreux auteurs ont constaté des tréponèmes dans l'adénopathie.

La propagation à distance et la généralisation par voie vasculaire s'expliquent par les rapports des tréponèmes avec les vaisseaux sanguins. Dans le chancre, par exemple, on trouve des tréponèmes autour des vaisseaux et dans l'épaisseur de leur paroi, puis dans la lumière vasculaire. Le passage de ces parasites dans les petits capillaires du derme n'entraînera pas fatalement l'infection générale: les tréponèmes après avoir pénétré les artérioles terminales de la région, ne restent pas dans le sang, mais vont aussitôt se fixer aux cellules avoisinantes. C'est ainsi que l'on peut expliquer l'éruption satellite du chancre, qui se fait sur une petite étendue autour du chancre et est indépendante de l'infection générale. Si les tréponèmes peuvent traverser la paroi vasculaire de dehors en dedans, ils suivent également un chemin inverse. C'est ce qui a lieu pour les tréponèmes en circulation dans le sang et qui vont se fixer dans les tissus pour former les accidents éruptifs généralisés: d'abord plus ou moins abondants entre les cellules endothéliales, ils s'insinuent à travers la paroi vasculaire et entre les cellules de la zone de périvasculairite pour pulluler à partir du vaisseau, dans les lésions épithéliales, comme dans les lésions conjonctivo-vasculaires. Dans le cas de syphilis grave généralisée par voie sanguine, comme dans la syphilis héréditaire, du foie, les tréponèmes peuvent pulluler dans la paroi vasculaire en si grand nombre qu'ils constituent comme une véritable frange qui flotte dans la lumière du vaisseau (43, 44). Ces résultats sont bien en rapport avec le développement tel que nous l'avons décrit des petits nodules primitifs de la papule de l'éruption généralisée: la première lésion

est celle de l'endothélium et de la paroi vasculaire et le vaisseau est bien le point de départ de la néoformation syphilitique; mais une fois la lésion périvasculaire développée, sa propagation se fait par la voie lymphatique, au même titre que lorsque la lésion a débuté par la surface cutanée.

L'évolution des lésions est intimement unie à l'action des tréponèmes. Pendant la période d'incubation, les tréponèmes existent au point d'inoculation et dans la prolifération cellulaire qui n'est encore visible qu'au microscope (chancres histologiques); Levaditi et Manouelian, dans un chancre âgé d'un jour, ont constaté des tréponèmes disséminés dans des lésions déjà anciennes mais invisibles à l'œil. On comprend dès lors que l'épreuve du vésicatoire puisse donner des tréponèmes alors qu'elle a été faite sur une partie de peau en apparence saine mais qui présentait déjà des lésions histologiques à la veille de devenir apparentes (Levaditi). Pendant la période d'accroissement, les tréponèmes peuvent être constatés dans toute l'étendue de la néoformation, mais ils sont plus abondants dans les nappes de prolifération déjà avancée et plus rares dans la zone de progression profonde où on les trouve dans les espaces lymphatiques, s'il s'agit du derme. Au stade de vésiculation les tréponèmes sont plus abondants dans la prolifération sous-jacente que dans le liquide de la vésicule et en effet d'une façon générale on trouve ces microorganismes dans les points où les lésions cellulaires sont le plus prononcées. Aussi, à la période de résolution les trouvera-t-on plus nombreux vers la surface, au voisinage de l'ulcération, dans le liquide d'œdème intercellulaire. A une période avancée de la résolution, les tréponèmes deviennent moins abondants et subissent une dégénérescence progressive; c'est un point que nous avons vérifié pour les gommes où cette disparition progressive des tréponèmes est bien évidente. Des tréponèmes peuvent exister encore dans la cicatrice même du chancre (25) et cette présence des microorganismes s'accorde d'ailleurs avec la lenteur de l'élimination des cellules malades et avec la possibilité d'une évolution gommeuse de la cicatrice.

La distribution des tréponèmes dans les lésions est bien en rapport avec la porte d'entrée du virus et la qualité des lésions. C'est ainsi que dans le chancre d'origine exogène, les tréponèmes sont plus abondants à la surface que dans la profondeur et rares autour des vaisseaux, tandis que dans les lésions de généralisation comme dans la vésicule de pemphigus, on les voit progresser de la profondeur vers la surface (Levaditi) et surtout former de véritables colonies périvasculaires et diminuer en nombre à mesure que l'on s'éloigne du vaisseau sanguin. Le nombre et la disposition des tréponèmes présentent également des relations très précises avec la qualité des lésions syphilitiques: les parasites peuvent être rares ou nombreux, disséminés ou disposés en amas et ces différences correspondent à des modalités de structure et d'évolution de la néoformation syphilitique. Dans les chancres à évolution fibroblastique (ligneux) on ne trouve que de rares tréponèmes et parfois on ne rencontre sur la coupe que quelques points infectés: le petit nombre des tréponèmes et leur dissémination à grands intervalles permettent de comprendre que dans la plus grande partie du chancre, les cellules embryonnaires sont trop peu lésées pour s'hypertrophier et aboutir à une dégénérescence granulo-aqueuse rapide; elles font simplement retour vers le type adulte et constituent des fibroblastes. Levaditi (19) a remarqué de son côté que les tréponèmes sont rares ou absents dans les parties profondes du chancre où l'évolution fibreuse est la plus accentuée. Dans les chancres succulents à résolution rapide, les tréponèmes sont plus nombreux mais on les trouve surtout avec une extraordinaire abondance au niveau des lésions syphilitiques graves dans lesquelles existe une néoformation épithéliale à résolution rapide: c'est ainsi que dans le foie et le poulmon de la syphilis héréditaire les tréponèmes sont extrêmement abondants, surtout dans la prolifération épithéliale. Ces phénomènes résolutifs sont ordinairement en rapport avec une dégénérescence granulo-aqueuse progressive. Mais si l'on examine les points de dégénérescence brutale et de type caséiforme qui sont disséminés dans le foie de syphilitiques héréditaires sous forme de granulations ou de nodules jaunâtres et qui constituent des gommes, l'on voit que les tréponèmes y sont réunis sous forme de véritables amas. Pour étudier les rapports des tréponèmes avec les gommes il ne faut pas étudier des gommes anciennes qui ne sont que des résidus fibreux ou caséiformes dépourvus de toute activité, mais des gommes jeunes, en évolution. Etudiant les gommes aiguës du foie (40, 44) nous avons vu au point de vue histologique que la lésion syphilitique qui prendra le type gommeux est simplement au début une néoformation conjonctivo-vasculaire de structure exactement semblable à celle de tout syphilome; à un moment donné de son développement qui correspond au stade de résolution, cette néoplasie conjonctive subit, à partir de son centre, une dégénérescence brutale de type diphthéroïde qui l'envahit en totalité et aboutit à un état caséiforme ou à la sclérose. En somme donc la gomme est une lésion syphilitique ordinaire qui, à un moment de son évolution, revêt un aspect spécial en rapport avec la dégénération en masse de ses

éléments. Or, la recherche des tréponèmes dans ces lésions à leurs diverses périodes m'a montré (44): que dans la néoformation conjonctive en nappe du début les tréponèmes sont extrêmement abondants dans la paroi du vaisseau central et autour du vaisseau; que cette pullulation périvasculaire s'accroît rapidement de sorte que bientôt, autour du vaisseau oblitéré les tréponèmes forment un amas compact, les cellules qui sont en contact avec lui, c'est-à-dire les cellules du centre, subissant une dégénérescence vitreuse totale, en masse. L'on voit dès lors s'étendre parallèlement, du centre vers la périphérie de la néoformation conjonctive, l'amas de tréponèmes et le foyer de dégénérescence diphthéroïde. Quand le processus s'est étendu à la plus grande partie de la néoformation le volumineux amas de tréponèmes s'éclaircit à partir du centre sous forme d'une sorte de réticulum qui se raréfie, laissant voir un foyer nécrobiotique de plus en plus étendu, puis ce réticulum disparaît enfin laissant un foyer caséiforme nu. Cette raréfaction excentrique des amas de tréponèmes est due à une dégénérescence progressive de ces derniers de sorte que quand on examine à un fort grossissement un des foyers caséiformes arrivés au terme de leur évolution on ne trouve plus que des débris de tréponèmes dégénérés: parties de spires déroulées, homogènes et élargies ou finement granuleuses, fragments très flous à granulations inégales, fragments petits en bâtonnets, en forme d'U ou d'S, enfin granulations et boules de tout volume. Dans les foyers de dégénérescence à marche rapide, un grand nombre de tréponèmes ont pu subir une fragmentation partielle et un déroulement de leurs spires devenues plus épaisses, de façon qu'ils prennent l'aspect de *Spirochaete refringens*. Il y a donc une relation certaine entre le mode d'action des tréponèmes et la dégénérescence dite gommeuse du nodule syphilitique: au lieu des tréponèmes disséminés qui produisent la dégénérescence granulo-aqueuse progressive des cellules, on a des amas volumineux de tréponèmes qui agissent en masse sur les cellules pour amener leur mort brutale. Ce processus est à rapprocher de celui qui dans la variole aboutit à la formation de dégénérescence diphthéroïde de la prolifération épithéliale. Dans la transformation gommeuse, il est vraisemblable que les tréponèmes agissent par action asphyxiante de leur masse et aussi par le trouble nutritif immédiat et profond développé par leur action parasitaire brutale. Les constatations qui précèdent nous permettent de comprendre pourquoi les gommages sont en général considérées comme non virulentes: c'est parce que ce que l'on désigne ordinairement sous le nom de gomme et qui sert à l'inoculation c'est le résidu dégénératif ou scléreux de ce qui a été le syphilome gommeux actif. Mais les expériences de Finger et Landsteiner en montrant que l'inoculation d'un produit gommeux peut donner naissance à un chancre induré ont fait la preuve de la virulence des formations dites gommeuses et ce résultat est bien en rapport avec la présence des tréponèmes dans les gommages en activité, de même que la disparition de ces tréponèmes correspond bien avec l'absence de virulence des blocs caséiformes résiduels. Toute cette question de la virulence des gommages mériterait d'être reprise en se servant par exemple des gommages aigus du foie des syphilitiques héréditaires. Nous arrivons donc à cette conclusion: les gommages n'existent pas en tant que formations syphilitiques spéciales; elles représentent une néoformation syphilitique riche en tréponèmes qui a subi, du centre vers les bords, et sous l'influence de tréponèmes agissant en masse, une dégénérescence diphthéroïde brutale qui envahit tout le nodule et aboutit à la formation d'un bloc caséiforme dépourvu de virulence et dans lequel les tréponèmes ont dégénéré suivant une même marche excentrique.

L'étude de la méningo-encéphalite de l'enfant hérédosyphilitique montre des lésions syphilitiques diffuses indubitables et dans lesquelles nous n'avons pas pu découvrir de tréponèmes, alors que d'autres auteurs en ont trouvé, sans doute à une période plus précoce. Cette disparition rapide des tréponèmes permet de comprendre que nous n'avons pas trouvé de tréponèmes dans d'autres lésions diffuses syphilitiques, comme la méningo-encéphalite qui accompagne la syphilis cérébrale sclérogommeuse et comme la paralysie générale.

(Forta. folgt.)

Nachdruck verboten.

Zur Lehre der hereditären Syphilis.

[Aus dem pathologischen Laboratorium des k. Institutes für experimentelle Medizin zu St. Petersburg.]

Von **Marie Wersilowa.**

Mit 6 Figuren.

In vorliegender Mitteilung möchte ich über einige Fälle von Spirochätenbefunden bei hereditärer Syphilis berichten, die vom Gesichtspunkte der neuen Lehre über diese Krankheit ein gewisses Interesse darbieten. Wie schon längst bekannt, kann das syphilitische Virus auf zweierlei Art von den Eltern zur Frucht übergehen: Entweder ist es in den Kopulationszellen selbst — im Ei und Sperma — enthalten, oder es geht vom Mutterorganismus auf die Frucht auf dem Placentarweg über. Es schien uns daher von großem Interesse, alle Etappen auf diesem Wege vom Gesichtspunkte der Spirochätenbefunde der Reihe nach zu untersuchen: Placenta, Nabelstrang, Leber, Herz, Milz und andere Organe der Frucht. An diese Reihenfolge habe ich mich in meinen Untersuchungen gehalten. Ich verschaffte mir syphilitisches Material aus verschiedenen Entbindungsanstalten, bewahrte davon Stücke in 10-proz. Formalin auf und fertigte außerdem Ausstrichpräparate an. Die Ausstrichpräparate sind von mir nach der Giemsa'schen Methode in der Modifikation von Prof. Zabolotny (vorläufige Bearbeitung der Ausstriche mit 5-proz. Karbolsäure) gefärbt worden. Meine Versuche, die Ausstriche mit AgNO_3 mit nachträglicher Uebertragung in Pyrogallol zu bearbeiten, sind nicht gelungen. Dagegen haben mir die Gewebstücke, nach dem Vorschlage von Levaditi mit AgNO_3 gefärbt, gute Resultate gegeben. Die Spirochäten erscheinen schwarz auf dem gelben Grunde. Die Methode Levaditis ist eigentlich eine genaue Kopie der Ramón y Cajal'schen Methode, was die Voraussetzung möglich macht, daß auch andere, in der Nervenhistologie zur Fibrillenfärbung gebräuchlichen Methoden (Simarro, Lugaro, Donaggio u. a.) hier auch gute Resultate geben würden.

Der Anfang meiner Arbeit geht bis zum November des vorigen Jahres zurück. Indessen sind aber schon einige Arbeiten erschienen, welche mit der meinigen in gewissem Einklange stehen.

Vor allem möchte ich auf einen Fall von syphilitischen Drillingen näher eingehen. Einer dieser drei Neugeborenen war maceriert, der andere lebte einige Stunden, der dritte starb einen Tag nach der Geburt. Die zwei ersten hatten Pemphigus palmarum et plantarum und reichliche Papeln. Der dritte (ein Mädchen) zeigte keine Hautaffektionen. Bei ihm ist Epistaxis haemorrhagica syphilitica und Debilitas konstatiert worden. Alle drei waren nicht ausgetragen, hatten eine gemeinsame große Placenta von 1250 g Gewicht und 36—34 cm Umfang, aus drei Teilen bestehend, von denen der mittlere der macerierten Frucht angehörte. Die ganze Placenta war von kleinen sklerotischen Inseln übersät, die von Stecknadelkopf- bis Linsengröße erreichten. Die drei Nabelstränge waren ang und nicht wesentlich verändert. Von den Kindern erreichte das Gewicht von 1400 g das lebende, 1550 g das macerierte und 1570 g das einige Stunden nach der Geburt gestorbene.

Bei der Mutter sind keine Lueszeichen gefunden worden und bei ihrer Aufnahme in die Entbindungsanstalt war sie als ganz gesund er-

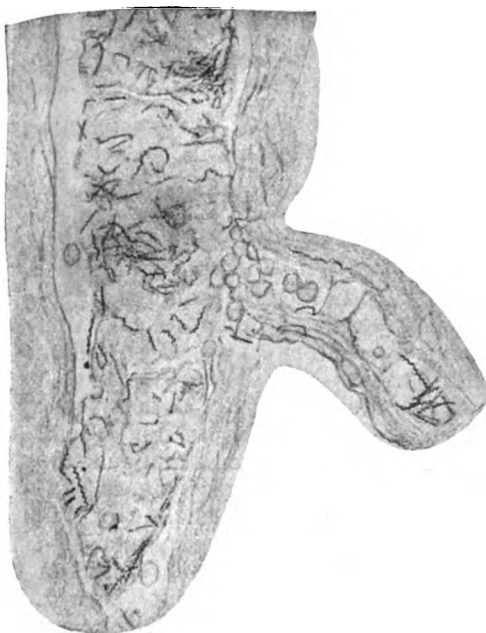


Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.

Fig. 1. Spirochäten im thrombosierte Gefäße in einem Hautschnitte.

Fig. 2. Spirochäten im Schnitte des Nabelstranges.

Fig. 3. Spirochäten und deren Fragmente im Schnitte der Milz.

Fig. 4. Spirochäten im Schnitte der Placenta.

kannt. Vor 2 Jahren hat sie ihre erste Geburt von toten Zwillingen durchgemacht. Sie behauptet, im Anfange jener ersten Schwangerschaft ein fleckiges, nicht juckendes Exanthem gehabt zu haben, das ohne jede

Behandlung verschwunden war. Von der Gesundheit ihres Mannes kann sie nichts Bestimmtes angeben.

In dem betreffenden Fall habe ich die Placenta, zwei Nabelstränge und die Organe von zwei Kindern — dem macerierten und dem nach einigen Stunden gestorbenen — untersuchen können. In Ausstrichpräparaten, mit Azur-Eosin gefärbt, habe ich reichliche Spirochäten im Nabelstrang und Herz, spärliche in der Lunge, dem Pemphigus und Papeln des nach einigen Stunden gestorbenen Kindes, ebenso wie auch einzelne Exemplare im Pemphigus und Papeln der macerierten Frucht konstatieren können.

In den Schnittpräparaten waren Spirochäten in Placenta, Nabelstrang (Fig. 2), Leber (Fig. 5), Herz (Fig. 6), Lunge, Milz, Pemphigus und Papeln des Kindes, welches einige Stunden nach der Geburt starb,



Fig. 5.

Fig. 5. Spirochäten im Schnitte der Leber.



Fig. 6.

Fig. 6. Spirochäten zwischen Herzmuskeln.

vorhanden. Die Organe des macerierten Kindes scheinen weniger gut erhalten, die Gewebe stellenweise zerstört. Spirochäten habe ich bei ihm bloß in Schnitten von Herzpräparaten, welche besser erhalten waren, gefunden.

Ich kann nicht mit Sicherheit behaupten, daß sie in anderen Organen fehlten, da sie oft an einer Stelle in großer Menge versammelt liegen, andere dagegen vollständig frei lassen, so daß sie manchmal bloß nach sehr langem Suchen zu Gesichte kommen. In Geweben des zweiten Kindes aber waren sie so reichlich vorhanden, daß sie in manchen Organen beim ersten Blick auf das Präparat sichtbar waren. Die braunschwarz gefärbten Spirochäten erscheinen etwas anders, als die in den Ausstrichen mit Azur-Eosin gefärbten, nämlich kürzer, mit etwas steileren und enger aneinander gereihten Spiraltouren. Das läßt sich leicht als eine Veränderung durch lange Einwirkung von AgNO_3 und besonders des Alkohols von verschiedener Konzentration erklären.

Ihre Gruppierung ist die gleiche wie in den Ausstrichen. Bald liegen sie vereinzelt, in eine Linie ausgezogen oder gebogen, bald in Figuren und Knäuel vereinigt. Was ihre Beziehung zu den Geweben anbetrifft, so ist sie eine sehr verschiedene. In der Placenta (Fig. 4) habe ich sie in großer Menge bloß an solchen Stellen finden können, wo Bindegewebsvermehrung die Verhältnisse von Mutter- und Kindesteilen stark verwischte, so daß es unmöglich erschien, diesen feineren Uebergang von *Spirochaete pallida* aus den Muttergefäßen in diejenigen des Kindes zu verfolgen. Im Nabelstrang übersäten die Spirochäten das ganze Gesichtsfeld und waren recht fein und zart. In der Leber lagen sie im intra- und interlobulären Bindegewebe. Sie in den Epithelzellen selbst mit Sicherheit aufzufinden, ist mir nirgends gelungen.

Ihre Lage zwischen den Herzmuskeln war eine recht verschiedene, doch folgten sie mehr der Richtung der intermuskulären Bindegewebszüge. In der Lunge waren sie im elastischen Gewebe und Bindegewebe zwischen den Alveolen und in den Bronchialwänden vorhanden. In der Milz (Fig. 3) habe ich neben spärlichen intakten Spirochäten auch kleine Fragmente gesehen, die 2—3 Spiraltouren noch unterscheiden ließen, oder als unregelmäßig wellige, feine, schwarze Fäden erschienen, die aber sehr den Anschein von veränderten Spirochäten hatten, was uns die Voraussetzung zu machen erlaubte, daß da ein Untergang von Spirochäten stattfinden könne. In Schnitten, durch Pemphigusblase und Papeln geführt, waren Spirochäten sehr reichlich. Sie übersäten das Stratum Malpighii der Epidermis, erschienen besonders deutlich auf dem hellen Grunde des Unterhautzellgewebes und fanden sich auch in Schweißdrüsen. Im Infiltrate und dem Reste einer Pemphigusblase habe ich Fäden von bloß 2—3 Spiraltouren oder unförmige, wellige, schwarze Fäden gesehen, die sehr den von mir in der Milz gesehenen glichen.

In einem Hautschnitte habe ich ein thrombosiertes Gefäß (Fig. 1) in einem Schrägschnitt gesehen, das von Spirochäten vollgestopft erschien und in dessen Zweigen auch einzelne Exemplare vorhanden waren.

Außer diesem Falle habe ich noch 25 andere untersucht, von denen einige macerirte togeborene Früchte waren, oder Kinder, die bald nach der Geburt starben. Meist hatten sie selbst keine sichtbaren Lueszeichen und sind von mir auf Grund der anamnestischen Angaben, die im Kalinkin-Krankenhaus über ihre Mütter existierten und sichere Lues derselben bestätigten, untersucht worden. Mehrmals habe ich bloß Placenta und Nabelstrang bekommen können, da die betreffenden Kinder am Leben blieben. Von allen diesen Fällen ist es mir bloß noch 7mal gelungen, die Spirochäten zu konstatieren — einmal im Ausstriche einer nässenden Papel eines 3-wöchigen, hereditär-syphilitischen Kindes und ein anderes Mal im Ausstriche eines Nabelstranges von einer bindegewebig veränderten Placenta.

Das Kind war in diesem letzteren Falle, obwohl von einer sicher kondylomatös syphilitischen Mutter geboren, doch gesund geblieben.

Bei 5 übrigen waren Spirochäten in reichlicher Zahl in fast allen Organen vorhanden.

Auf Grund der mitgetheilten Untersuchungen halte ich mich für berechtigt, folgende Schlüsse zu ziehen:

1) *Spirochaete pallida* findet sich in syphilitischen Produkten, wie auch in Organen der hereditär-syphilitischen Neugeborenen.

2) *Spirochaete pallida* kann von der Mutter auf die Kinder durch Placenta und Nabelstrang übergehen.

3) Ihre Anwesenheit in Placenta, Nabelstrang und Organen der Frucht ist auch in dem Falle möglich, wenn die Mutter keine Syphilis-zeichen hat.

Die angeführten Schlüsse finden auch in der Literatur ihre Berechtigung. Von 80 angegebenen Fällen der syphilitischen Neugeborenen, Placenten und Nabelsträngen, die ich in der Literatur auffinden konnte, ist *Spirochaete pallida* in 50 gefunden worden, indem bei mehreren negativen Resultaten die Früchte bloß maceriert und totgeboren, nicht aber deutlich syphilitisch waren.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Dr. London für die Anregung und Unterstützung bei vorliegender Arbeit meines innigsten Dankes versichern.

Literatur.

- Zabolotny, Russky Wratsch. 1905. No. 23.
 Levaditi, L'histologie pathologique de la Syphilis hereditaire. (Annales de l'Institut Pasteur. T. XX. p. 41.)
 Gueyrat, Levaditi et Feuillé, Spirochäte in Leber und Milz eines macerierten Fötus. (Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 4. p. 197.)
 Wallisch und Levaditi, Recherches sur la présence du *Spirochaete pallida* dans le placenta. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1906. No. 4. p. 191.)
 Levaditi et Salmon, Localisation du spirochaete dans un cas de syphilis héréditaire. (Compt. rend. de la soc. de biol. 18 novembre. p. 465.)
 Levaditi, Syphilis congénitale et *Spirochaete pâle*. (La semaine médicale. 1905. No. 21. p. 296.)
 —, Syphilis congénitale et *Spirochaete pallida* Schaudinn. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1905. No. 18. p. 845.)
 —, Sur la coloration du *Spirochaete pallida* Schaudinn dans les coupes. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1905. No. 29.)
 —, L'histologie pathologique de l'héredo-syphilis dans ses rapports avec le *Spirochaete pallidum* Schaudinn. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1905. No. 30. p. 342.)
 Levaditi et Sauvage, Sur un cas de syphilis héréditaire tardive avec présence du *Spirochaete pallidum* dans les viscères.
 Nobécourt, Levaditi et Darré, Syphilis congénitale et *Spirochaete pallida* Schaudinn. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1905. No. 22. p. 1021.)
 Nathan, Larrier et Brindou, Présence du *Spirochaete pallida* dans le placenta syphilitique. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1906. No. 4. p. 181.)
 —, Passage du *Spirochaete pallida* des tissus fœtaux aux tissus maternels dans le placenta syphilitique. (Ibid. No. 5. p. 250.)
 Babes und Panca, *Spirochaete pallida* bei kongenitaler Syphilis. (Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 48. p. 1506.)
 De Souza u. Pereira, Ueber das Vorkommen von *Spirochaete pallida* bei acquirierter und kongenitaler Syphilis. (Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 44.)
 Gierke, Das Verhältnis zwischen *Spirochaete pallida* und den Organen kongenital syphilitischer Kinder. (Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 9. p. 393.)
 Reschauer, Ein weiterer Spirochätenbefund bei hereditärer Lues. (Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 34.)
 Brönnum und Ellermann, *Spirochaete pallida* in den inneren Organen bei Syphilis hereditaria. (Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 44.)
 Buschke und Fischer, Ueber die Lagerung der Spirochäten im Gewebe. (Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 1.)
 Ravaut et Panselle, Microbiologie de syphilis. (Presse médicale. 1905. No. 24. p. 1506.)
 Leonard Dudjeon, The presence of the *Spirochaete pallida* in syphilitic lesions. (Lancet. p. 669.)
 Moncorvo-fils, *Spirochaete pallida* dans la syphilis hereditaire. (Revista medica de San Paolo. 1905. No. 20. p. 424.)
 Paschen, Schnittpräparate nach Levaditi gefärbt. (Deutsche med. Wochenschr. No. 5. p. 26.)

- Hoffmann, Demonstration von Präparaten. (Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 3. p. 24. Vereinsberichte. — Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 5. p. 175.)
 —, Nachtrag zur Arbeit von Schaudinn und Hoffmann. (Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 23. p. 726.)
 Bovero, Bertarelli, Volpino, Untersuchungen über die *Spirochaete pallida* Schaudinn bei Syphilis — (Ricerche sulla Sp. p. Schaudinn nella sifilide). (Centralbl. f. Bakt. Bd. XL. Heft 1. p. 56.)
 Ploeger, Die Spirochäten bei Syphilis. (Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 29. p. 1381.)
 Schridde, Spirochätenbefunde bei einem Falle kongenitaler Syphilis. (Münch. med. Wochenschr. No. 32.)

Nachdruck verboten.

Untersuchungen zur Aetiologie der Tumoren.

[Aus dem pathologischen Institut der Universität Berlin und der Universitätsfrauenklinik.]

Von Dr. E. Saul, Berlin.

Mit 13 Figuren.

Die vorliegende Publikation wird ergänzt durch meine früheren Veröffentlichungen über denselben Gegenstand (vergl. Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 14. p. 494 ff.; ebenda 1906. No. 17. p. 697 ff.; Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 14. p. 406).

Nachdem allseits eingestanden ist, daß gutartige und bösartige Epithelialgeschwülste gelegentlich wie Seuchen in endemischer und epidemischer Verbreitung auftreten, ist die Frage, ob das Carcinom parasitären Ursprunges sei, für den unbefangenen Kritiker in positivem Sinne entschieden. Auch haben die Diskussionen gelehrt, daß die Anpassung an bestimmte Zellarten, wie sie von Mikroben vorausgesetzt werden muß, die für die Aetiologie des Carcinoms in Betracht kommen, nur parasitische Protozoen besitzen.

An der Hand der folgenden Photogramme möchte ich nun folgende Argumente erbringen:

1) Den Protozoen, die auch nach Anwendung der üblichen mikroskopischen Technik leicht erkannt werden können, stehen andere gegenüber, bei denen schon der Druck des Deckglases genügt, um sie zu zerstören.

2) Es gibt parasitische Protozoen, die

a) nur im Amöbenstadium infektiös sind,

b) nur embryonale Zellen infizieren,

c) in der infizierten Zelle als Granula oder als Vakuolen erscheinen.

3) Es gibt Geschwülste, die verschiedene Arten von Parasiten beherbergen, von denen jede für sich einen Geschwulsterreger darstellt.



Fig. 1. *Paramaecium*.
Vergr. 1:255.

Das Präparat Fig. 1 ist gewonnen von einem Protozoon der Species *Paramaecium*, welches zusammen mit tierischen Organteilen gezüchtet wurde. Dasselbe zeigt eine ovale Form und einen doppeltbrechenden Außenkontur, der mit radiär gestellten Cilien besetzt ist. Im Entoplasma granulosum erkennt man die Umrisse des Macronucleus und die Vakuole, die während des Lebens in regelmäßigen Intervallen pulsierte. Obgleich nach erfolgter Tötung alle Be-

wegungsphänomene erloschen sind, unterliegt dennoch die Deutung dieses Protozoon keinen Schwierigkeiten.

Das Präparat Fig. 2 entstammt einer Vorticelle, die gleichfalls auf tierischen Organteilen gezüchtet ist. Infolge des Druckes, den das Deckglas ausübte, hat die Vorticelle ihren Stiel verloren; sie kann daher

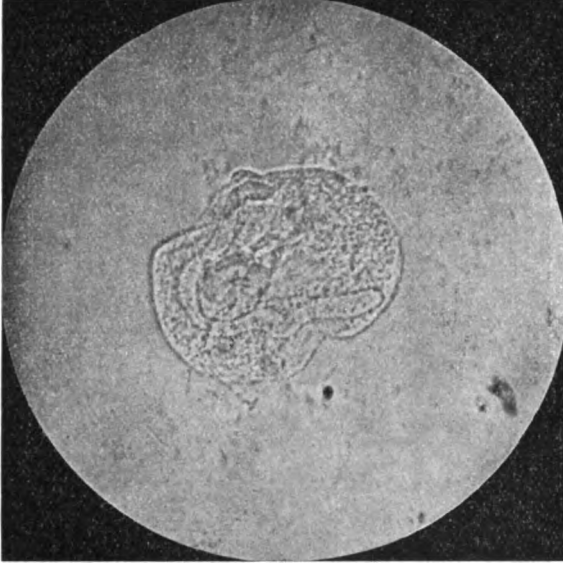


Fig. 2. Vorticelle. Vergr. 1 : 255.

nur an dem wurstförmigen Kerne erkannt werden, den das Entoplasma umschließt. Am äußeren Kontur zeigt die Vorticelle einige kurz gelappte Pseudopodien. — Die Vorticellen und die Paramäcien stellen Protozoen dar, die ausschließlich saprophytisch vegetieren.

Der Parasit Fig. 3 entstammt einem Fibroma uteri; derselbe wurde mit einem Teile der Geschwulst 6 Monate in feuchtem, alkalischem Agar abwechselnd bei Brüt- und Zimmertemperatur gezüchtet. Der Parasit zeigt einen mehrschichtigen Außenkontur und hyalines Entoplasma; er befindet sich in dem Stadium der Teilung. Bezüglich des kugelförmigen Anhanges am Außenkontur konnte nicht festgestellt werden, ob eine mechanische Anlagerung oder organischer Zusammenhang, also Pseudopodienbildung vorliegt.



Fig. 3. Parasit aus Fibroma uteri. Vergr. 1 : 255.

Die Parasiten Fig. 4 entstammen einem Carcinoma corporis uteri, das 6 Monate in Agar kultiviert wurde. Das Präparat zeigt zahlreiche Amöbenformen in verschiedener Größe, zum Teil mit Inhalt erfüllt, zum Teil als leere Hüllen. Protozoen dieser Entwicklungsformen können an myelinähnliche Derivate tierischer Metazoenzellen erinnern. Die Unterscheidung wird herbeigeführt durch die in Betracht kommenden mikrochemischen Reaktionen, durch die von bestimmten Temperatur-

bedingungen abhängige Vermehrung, durch charakteristische Gestalts- und Ortsveränderungen der lebenden Parasiten und die Beobachtung

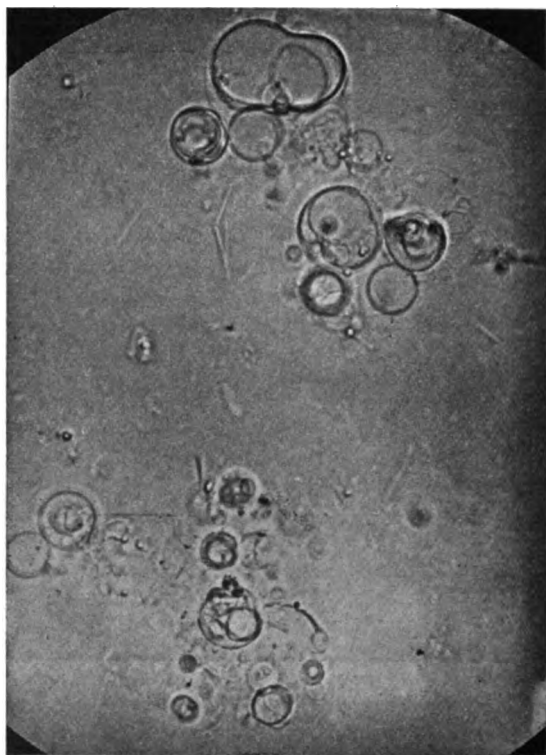


Fig. 4. Parasiten aus Carcinoma corporis uteri.
Vergr. 1:800.

eines regelmäßigen Entwicklungscyklus, wie ich in meiner früheren Publikation darlegen konnte. Im übrigen sei bemerkt, daß dieses Photogramm einem sehr erfahrenen Protozoenforscher vorgelegen hat, und

daß derselbe lediglich auf Grund des morphologischen Befundes die Amöben als solche erkannt hat.



Fig. 5 a.
Parasiten aus Sarcoma ovarii. Vergr. 1:255.

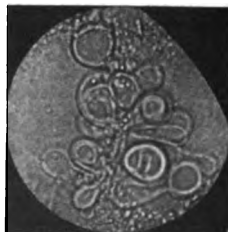


Fig. 5 b.

Die Parasiten Fig. 5 a und b entstammen einem Sarcoma ovarii¹⁾, das 6 Monate in Agar kultiviert wurde. Das Gesichtsfeld zeigt einen großen Parasiten, dessen Entoplasma zahlreiche ge-

1) Das Tumormaterial ist Eigentum der Universitäts-Frauenklinik. Für Ueberlassung desselben sage ich Herrn Geheimrat Olshausen auch an dieser Stelle den ergebensten Dank.

wundene Konturen enthält. Gelegentlich genügte der Druck des Deckglases, um den Außenkontur dieses zarten Parasiten zu sprengen und das Entoplasma aus der Leibeshülle hervortreten zu lassen. Ein in dieser Weise unabsichtlich zerstörter Parasit ist in Fig. 5b sichtbar.

Das Präparat Fig. 6 ist gewonnen von Coccidien, die im Darme einer Maus vegetierten. Im tierischen Organismus stellen dieselben kugelige Gebilde dar, die einen Kern und granuliertes Entoplasma enthalten. Während der Kultivierung scheiden die Coccidien, wie das Präparat lehrt, eine Kapsel aus, und an die Stelle des Kernes treten 3 Sporoblasten, von denen jeder mit einer besonderen Hülle umgeben ist. Der Kern der Sporoblasten hat sich im Verlaufe der Züchtung 2 mal geteilt; aus diesen Teilungsprodukten gehen im Organismus des infizierten Tieres die amöboiden Formen der jungen Coccidien hervor. Die Coccidien sind ebenso wie der Erreger des Kohlkrebsses fakultativ parasitische Protozoen, die einen großen Teil ihrer Entwicklung in Zellen von Metazoen vollführen.

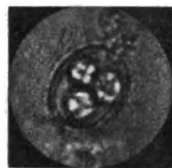


Fig. 6. *Coccidium muris*. Vergr. 1:255.

Das Präparat Fig. 7 entstammt einem Kohlkrebsstück, das 3 Monate in feuchtem, alkalischem Agar abwechselnd bei Brüt- und Zimmer-

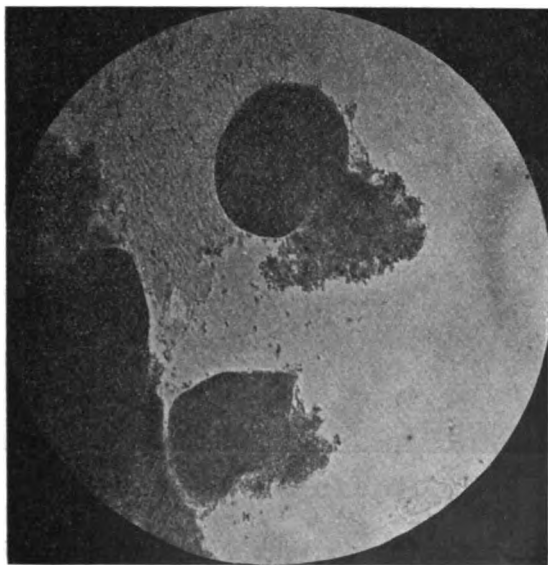


Fig. 7. Kohlkrebs. Vergr. 1:255.

temperatur kultiviert war. Das Präparat wurde durch Abimpfung mit der Oese gewonnen. Zwischen den mit Parasiten angefüllten Zellen des Geschwulstparenchyms bemerkt man die nicht infizierten Zellen des Zwischengewebes. Einige infizierte Zellen zeigen brüchige Konturen, aus denen die Parasiten hervorquellen. Offenbar kommt ein ähnlicher Vorgang in Frage, wenn in der freien Natur die Parasiten aus der erfallenden Kohlkrebsgeschwulst in die Umgebung treten und die-

selbe infizieren. — Die Präparate Fig. 1—7 sind weder fixiert noch gefärbt.

Das Präparat Fig. 8 entstammt einem Kohlkrebsstück, das nicht in Agar kultiviert ist, sondern sogleich, nachdem es der Geschwulst entnommen war, nach der üblichen Vorbehandlung in Paraffin eingebettet, in Schnittserien zerlegt und mit Saffranin gefärbt wurde. Man unterscheidet die infizierten Zellen des Geschwulstparenchyms, die nach der Saffraninfärbung wie mit Granulis erfüllt erscheinen. Die nicht infizierten

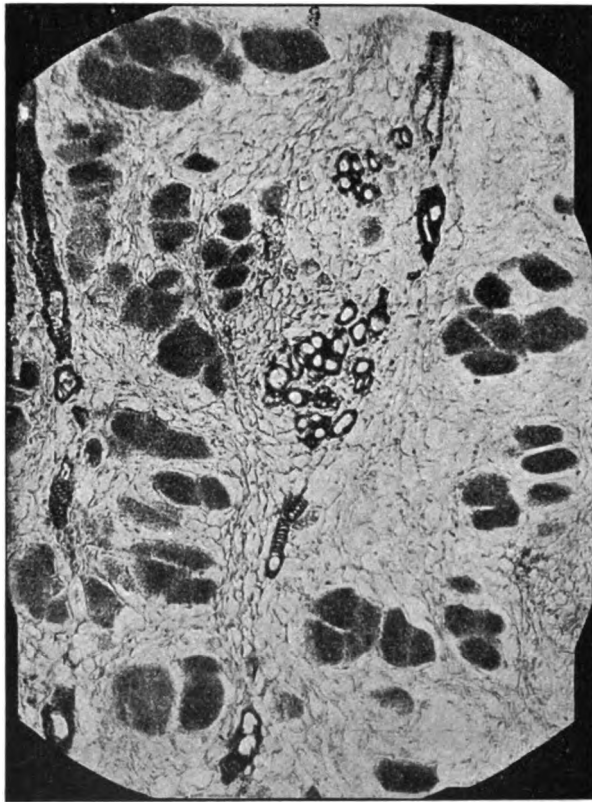


Fig. 8. Kohlkrebs. Vergr. 1:255.

Zellen des Geschwulstgewebes werden nach Anwendung dieser Färbung völlig leer gefunden, da ihr Inhalt sich gegen den Saffraninfarbstoff refraktär verhält. An einzelnen Stellen zeigt das Präparat Gruppen verholzter Zellen; diese erscheinen in der Kohlkrebsgeschwulst niemals infiziert, weil die Parasiten des Kohlkrebsses nur in embryonale Zellen eindringen, und weil die infizierten Kohlzellen niemals dasjenige Alter erreichen, in welchem die Verholzung erfolgt. Die Infektion der embryonalen Kohlzellen geschieht in der Weise, daß der Erreger des Kohlkrebsses als Amöbe in die Kohlzelle eindringt, indem er gleichzeitig seine Geißel verliert. Die aus der Teilung hervorgehenden neuen Parasiten bleiben in der Kohlzelle syncytial miteinander vereinigt und bilden auf

diese Weise das vielkernige Plasmodium, welches die infizierte Kohlzelle zur Hypertrophie und Hyperplasie reizt. Die aus der Teilung der infizierten Kohlzelle hervorgehenden Tochterzellen erhalten bei der Teilung ihren Anteil am Plasmodium. Daher sind die infizierten Zellen jedes einzelnen Krankheitsherdes innerhalb der Kohlkrebsgeschwulst-Deszenten je einer Zelle, die primär infiziert wurde, als sie sich im embryonalen Alter befand. Die Krankheitsherde der Kohlkrebsgeschwulst wachsen also unizentrisch, während die Kohlkrebsgeschwulst in ihrer Totalität sich multizentrisch entwickelt. Da die Proliferationskraft der Kohlzellen auch unter pathologischen Bedingungen in einer kurzen Periode erschöpft ist, so erlangen die einzelnen Krankheitsherde der Kohlkrebsgeschwulst eine verhältnismäßig geringe Ausdehnung. Ist im Verlaufe der Symbiose zwischen Parasit und Kohlzelle die Proliferationskraft der letzteren endlich erschöpft, so tritt der Parasit aus dem Stadium des Plasmodiums in dasjenige der Sporulation, während die infizierte Kohlzelle durch Nekrose zu Grunde geht.

Das Präparat Fig. 9 entstammt einem Kohlkrebsstück, das 3 Monate in feuchtem, alkalischem Agar kultiviert und darauf ebenso wie das



Fig. 9. Kohlkrebs. Vergr. 1:255.

Präparat Fig. 8 in Paraffinschnittserien zerlegt und mit Saffranin gefärbt wurde. Die nicht infizierten Zellen des Zwischengewebes erscheinen leer, während die infizierten Zellen des Geschwulstparenchyms mit Vakuolen erfüllt sind. Jede Vakuole entspricht einer regressiv veränderten Spore.

Das Präparat Fig. 10 wurde gewonnen von einem Kohlkrebsstück, das ohne vorangegangene Kultivierung in Paraffinschnittserien zerlegt und mit Hämatoxylin gefärbt ist. Die infizierten und die nicht infizierten

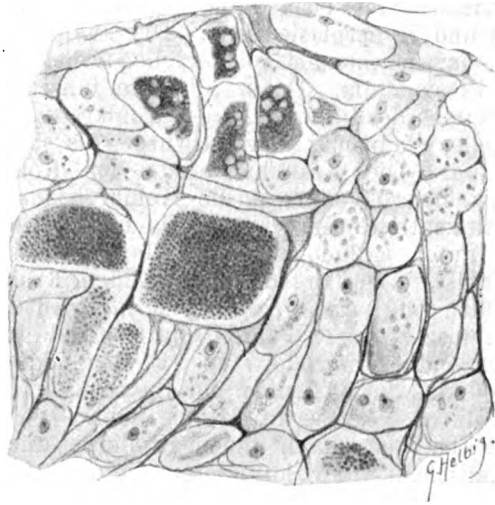


Fig. 10. Kohlkrebs. Vergr. 1:255.

Zellen des Geschwulstgewebes können bei Anwendung dieser Färbung nicht sicher voneinander unterschieden werden. Da der Inhalt der nicht infizierten Zellen wie derjenige der infizierten Zellen den Farbstoff des Hämatoxylins annimmt, so erscheinen nach Anwendung dieser Färbung in den nicht infizierten wie in den infizierten Zellen Vakuolen und Granula.

Das Präparat Fig. 11 entstammt einem Kohlkrebsstück, das 6 Monate in Agar kultiviert wurde. Dasselbe ist durch Abimpfung mit der Oese gewonnen und weder fixiert noch gefärbt. Man bemerkt neben den pflanzlichen Gefäßbündeln die cystisch gewordenen Parasiten des Kohlkrebses mit ihren Binnenkörpern und dem doppelt brechenden Außen-

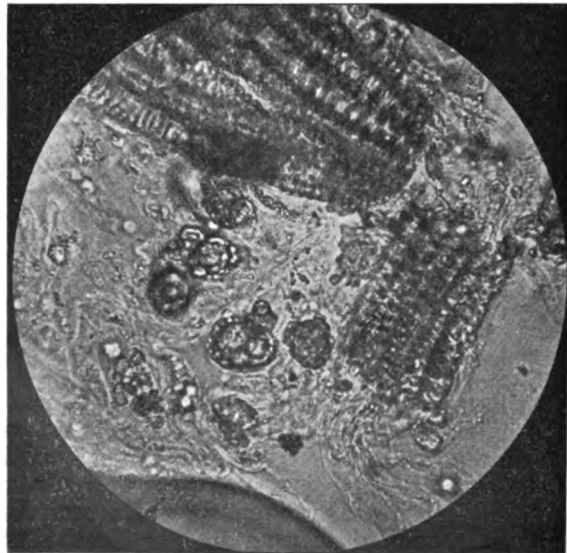


Fig. 11. Kohlkrebs. Vergr. 1:255.

kontur. Diese Entwicklungsformen der Kohlkrebsparasiten dürften mit denjenigen identisch sein, die Gaylord im Komitee für Krebsforschung demonstriert hat.

Das Präparat Fig. 12 stellt ein gesundes Kohlstück dar, das 6 Monate in Agar kultiviert und wie das Präparat Fig. 11 behandelt wurde. Durch die im Verlaufe der regressiven Metamorphosen eingetretene Entmischung

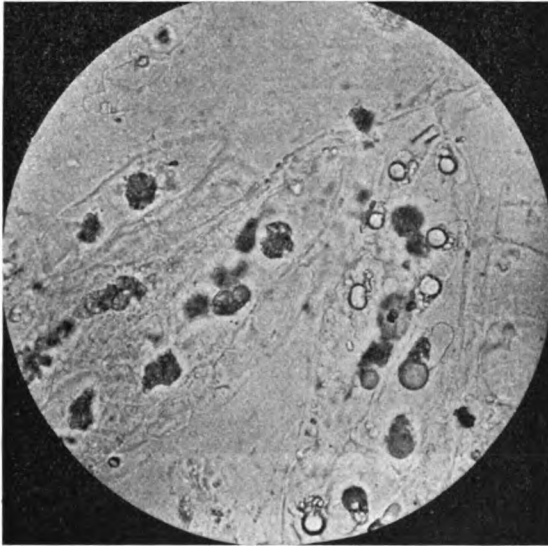


Fig. 12. Gesundes Kohlgewebe. Vergr. 1 : 255.

des Protoplasmas sind in den Kohlzellen doppelt konturierte, fettähnliche Körper aufgetreten, die sich von den cystisch gewordenen Parasiten des Kohlkrebsses im wesentlichen dadurch unterscheiden, daß sie der Binnenkörper ermangeln.

Das Präparat Fig. 13 entstammt einem Kohlkrebsstück, das unter aseptischen Kautelen den zentralen Teilen der Geschwulst entnommen und, geschützt vor Licht, in einem sterilen Reagenzglas unter Watteverschluß aufbewahrt wurde. In dem frisch der Kohlkrebsschwulst entnommenen Stücke konnten außer den Kohlkrebsparasiten andere Organismen nicht nachgewiesen werden. Erst 5 Tage später wurden in dem Geschwulststücke bei Abimpfung mit der Oese diese mikroskopischen Nematoden beobachtet, die infolge ihrer geringen Zahl sich vorher der Wahrnehmung entzogen hatten. Es handelt sich um Würmer der Species *Heterodera*, die bei dem Kohl, den Rüben, bei Getreidearten, Leguminosen und vielen anderen Gewächsen Geschwülste hervorruft. In dem Falle von Kohlkrebs, dem das Präparat entstammt, liegt also eine Mischinfektion vor, die durch den Erreger des Kohlkrebsses und den *Heterodera*-Wurm bedingt wurde. Als Parasit der Warmblüter kommt dieser Wurm kaum in Betracht, da er durch die Temperatur des Brütschranks in 24 Stunden getötet wird. Implantiert man ein Kohlkrebsstück, das *Heterodera*-Würmer enthält, einer Maus und extirpiert man das implantierte Kohlkrebsstück nach einigen Tagen, so findet man die Nematoden an der Impfstelle total zerfallen. Im Hin-

blick auf die Filarien und Bilharzien, die bei dem Menschen und den Tieren Fibrome und Epitheliome hervorrufen, kann bezüglich des *Heterodera*-Wurmes an die Bemerkung von Billroth¹⁾ erinnert werden, daß zwischen

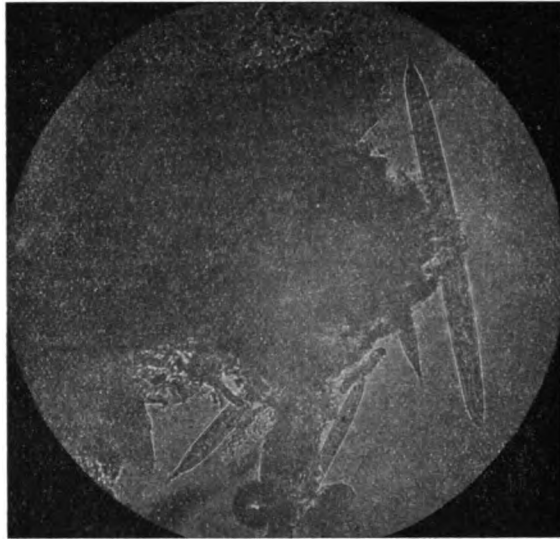


Fig. 13. *Heterodera*. Vergr. 1:255.

den Tumoren des Menschen und der Tiere und denjenigen der Pflanzen nicht nur morphologische, sondern auch ätiologische Analogieen bestehen.

Im übrigen möchte ich zu dem Thema Mischinfektion bemerken, daß die Angaben von E. Bumm, welche den Nachweis von Streptokokken in den Myomen des Uterus betreffen, von mir nicht nur bestätigt werden konnten, sondern daß außer den Kokken alle möglichen Spalt- und Sproßpilze in gutartigen und bösartigen Tumoren gelegentlich gefunden werden können, auch wenn sie in unmittelbarem Kontakt mit der Außenwelt nicht stehen. Man kann daraus folgern, daß beliebige pathologische Gewebekomplexe einen *Locus minoris resistentiae* für Einwanderungen von Mikroben aller Art darstellen.

Erfahrungsgemäß werden die Spalt- und Sproßpilze, welche in den Geschwülsten schmarotzen, bei gutartigen Tumoren in der Regel gar nicht und bei bösartigen Tumoren erst in den letzten Stadien der Krankheit klinisch manifest. Es dürften daher bei den Tumoren für die Resorption von Mikroben dieselben Verhältnisse vorliegen, die C. Schimmelsbusch für die Bakterienresorption alter Wunden ermittelt hat. Die Mikroben wandern in die pathologischen Gewebekomplexe ein und vermehren sich daselbst; sie werden aber durch die natürlichen Abwehrvorrichtungen des Organismus verhindert, denselben zu überschwemmen. Ihre Verbreitung im Organismus kann erfolgen, wenn die Schutzkräfte desselben endlich erschöpft sind oder wenn sie mit Tumorteilchen in die Zirkulation gelangen.

1) Billroth, Th., Ueber die Einwirkung lebender Pflanzen- und Tierzellen aufeinander. Eine biologische Studie. Wien 1890.

Nachdruck verboten.

Die letzte Malariaepidemie in Attika und Böotien.

[Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Athen.]

Von
J. Cardamatis, und **L. Diamesis,**
 langjährigem I. Assistenten an der Assistenten des patholog.-anatom.
 Universitätsklinik in Athen. Institutes in Athen.

Mit 1 Tafel.

Im verflossenen Sommer (1905) wurde ganz Griechenland nebst den Inseln von zahlreichen Malariafiebern heimgesucht, die sich an einigen Orten zu wirklichen Pandemien entwickelten. Sehr wahrscheinlich war diese Epidemie dem Umstande zuzuschreiben, daß das ganze vergangene Jahr sehr regnerisch war. Es ist ja bekannt, daß ein regnerisches Frühjahr sehr zur Entwicklung von Malariafiebern beiträgt, besonders in Gegenden, die, wie es bei uns der Fall ist, sehr sumpfig sind. Die infolge der Regengüsse entstehenden Tümpel und Sümpfe geben den besten Nährboden zur Entwicklung und Vermehrung der *Anopheles*-Mücken ab, die, wenn nicht das einzige, so doch das bedeutendste Mittel der Ansteckung der Malaria und mithin ihrer Ausbreitung auf ein größeres Terrain bilden.

Auch bei der Epidemie, um die es sich hier handelt, lag die Beziehung der *Anopheles*-Mücken zu derselben deutlich vor Augen. Wie in den vorhergehenden Epidemiejahren 1900—1904 fanden wir auch im vergangenen Jahre in Athen nur eine einzige Species von *Anopheles*-Mücken, die des *Superpictus*, und in den übrigen außerhalb von Athen liegenden Bezirken auf einem Terrain von 50 : 10 km Ausdehnung außer diesem überall vorherrschenden *Superpictus* häufiger die des *Claviger* und seltener die des *Bifurcatus*.

Indem wir von einer Beschreibung unserer Untersuchungen, die wir betreffs vieler Punkte der Malaria vornahmen, absehen, werden wir uns in der vorliegenden Arbeit nur auf das beschränken, was besonders den mikroskopischen Teil betrifft.

Unsere mikroskopischen Untersuchungen erstrecken sich auf 300 Fälle, von denen 46 auszunehmen sind, in welchen wir zwar keine Malaria-parasiten vorfanden, statt dieser aber einige charakteristische Elemente, die das Vorhandensein der Malariainfektion nachweisen, und auf die wir im Nachstehenden näher eingehen werden.

Die in den erwähnten Fällen vorgefundenen Parasiten verhalten sich bezüglich ihrer Häufigkeit folgendermaßen:

<i>Praecox</i>	148	in 300 Fällen
<i>Vivax</i>	87	" " "
<i>Pl. malariae</i>	3	" " "
<i>Vivax-Praecox</i>	14	" " "
<i>Pl. malariae-Praecox</i>	2	" " "
Unbekannt, da nur schwarze Körner vorgefunden wurden	46	" " "
	<hr/> 300	

Beobachtungen bezüglich der ringförmigen Parasiten.

Gewöhnlich übersteigt anfangs das Volumen der ringförmigen Parasiten der *Tertiana* (*Vivax*) nicht $\frac{1}{30}$ des Volumens eines roten Blutkörperchens. Indessen bemerkten wir in einigen sehr seltenen Fällen, daß ihr Volumen nicht nur das eines physiologischen roten Blutkörperchens erreichen, sondern dasselbe auch um das $1\frac{1}{2}$ -fache übersteigen kann.

Nach Plehn gehen diese ringförmigen Parasiten vor jedem Anfall, wenn auch nicht alle, mit den sie tragenden roten Blutkörperchen zu Grunde, und aus der Resorption der Produkte dieses Unterganges entsteht der Fieberanfall. Diese Meinung stützt er einerseits darauf, daß vor dem Fieberanfall die ringförmigen Parasiten verschwinden, andererseits, daß er weder in den inneren Organen noch in dem Mark der Knochen schizogonetische Formen vorfand.

Das ist jedoch nicht der Fall, wie der eine von beiden Verff. der vorliegenden Arbeit mit Prof. Pezopoulos nachgewiesen hat. Die ringförmigen Parasiten verschwinden nicht, sondern verringern sich gewöhnlich sehr im peripheren Kreislauf vor dem Fieberanfall in Bezug auf die Zahl, indem sie sich in die inneren Organe wenden, um sich dort zu vermehren. Zur Bekräftigung dieser Behauptung können auch unsere letzten Untersuchungen dienen, bei welchen der eine von uns mit Prof. Pezopoulos in dem Blute der Placenta, die von einer während der Schwangerschaft an Malaria leidenden Frau herrührte, zahlreiche kleine, in typischer Schizogonie befindliche sphärische *Praecox*-Parasiten vorfand, während im Gegenteil nur ganz wenige ringförmige in dem peripheren Kreislauf zu finden waren. Ein anderer Beweis dafür, daß die ringförmigen Parasiten zum großen Teil nicht zu Grunde gehen, sondern sich in die inneren Organe zwecks typischer Schizogonie wenden, ist der Umstand, daß wir zahlreiche ringförmige beim Eintritt des Fieberschauers vorfinden, nicht nur beim rezidiven Fieber, sondern auch bei primärer Infektion. Zahlreiche ringförmige *Praecox*-Parasiten (40—60 auf jedem optischen Felde) findet man auch bei Kontinuafebern, am 5. Tage eines Anfalles, sowie auch zu Ende eines dreitägigen Fiebers.

Die gemischten Infektionen bilden bei uns keine seltene Erscheinung, selten dagegen ist die gleichzeitige Parallelentwicklung von zwei verschiedenen Malariaparasiten, und zwar beobachteten wir das zweimal in 30 Fällen. Gewöhnlich vermischen sich das *Pl. praecox* und *vivax*, seltener das *Pl. malariae* mit den beiden anderen. Diese Parallelentwicklung repräsentiert aber immer eine schwere Infektion, die entweder in Form einer schweren *Tertiana* oder in Form eines perniziösen oder auch kontinuierlichen Fiebers auftritt. Auch kommt es sehr schnell zur Kachexie.

Von den 648 Fällen von Kontinuafebern, die wir während dieser Epidemie beobachteten, machten wir nur 25 zum Gegenstand unserer mikroskopischen Untersuchungen, und zwar boten sich uns folgende Resultate: In 18 Fällen war die Infektion dem *Pl. praecox*, in 5 dem *Pl. vivax* zuzuschreiben, und in den 2 übrigen Fällen war sie gemischt (*Praecox-Vivax*). Die Dauer dieser Kontinuafeber schwankt zwischen 2—15 Tagen, und zwar verhielt sie sich folgendermaßen:

87 Fälle bis 2 Tage				
130	"	"	3	"
68	"	"	4	"
54	"	"	5	"
44	"	"	6	"
41	"	"	7	"
64	"	"	8	"
12	"	"	9	"
31	"	"	10	"
11	"	"	11	"
12	"	"	12	"
4	"	"	13	"
2	"	"	14	"
2	"	"	15	"
50	"	mit fortgesetztem Fieber		
35	"	unbekannt		
<hr/>				
648				

Die langandauernden Formen der Kontinuafieber, die bei uns besonders während dieser Epidemie beobachtet wurden, sind von größtem Interesse, weil sie einzigartig in ihrer Form sind und eine ungewöhnliche Erscheinung für unser Land bilden. Diese Fieber repräsentierten wegen der gleichzeitigen Polycholie (Gallenbrechen, Gallendiarrhöe, Ikterus) die *fièvre rémittente bilieuse* der Tropen.

Diese *fièvre rémittente bilieuse* wird von einigen Autoren als besondere Form beschrieben, und der griechische Arzt Theophanides (Abhandlung über Malariafieber. 1885. p. 164) bemerkt, daß dieselbe nur sehr selten bei uns auftritt. Aus dem Studium dieser Epidemie erhellt jedoch, daß die *fièvre rémittente bilieuse* nicht nur häufiger, als man bisher annahm, bei uns anzutreffen ist, sondern daß sie auch malarischer Natur ist. Außerdem ist auch die Meinung einiger Autoren zurückzuweisen, daß diese *fièvres rémittentes bilieuses* während der feuchten Jahreszeit und an schweren Malariaherden auftreten (A. le Dantec, *Pathologie exotique*, p. 413), weil wir gerade diese unsere Fälle zu einer ganz trockenen Zeit und in einer Zone, die nur ganz selten von Malariaepidemien heimgesucht wird, beobachteten. Aus diesem unseren Studium erhellt daher, daß die *fièvres rémittentes bilieuses* der Tropen auch bei uns auftreten, endemisch zwar sehr vereinzelt, epidemisch jedoch in sehr zahlreichen Fällen. Diese Form ist jedoch völlig unabhängig von dem Schwarzwasserfieber.

Bei den Kontinualfiebern dieser Epidemie bemerkten wir, daß die typhösen Erscheinungen viel häufiger als bei anderen Epidemien waren. Besonders waren sie sehr zahlreich während der wärmeren Tage der Sommerperiode. Wie schon früher der eine von uns darlegte, kommt das vielleicht dadurch, daß während der großen Hitze die Funktion der Verdauungsorgane gestört wird und deshalb zahlreiche abnorme Gärungsvorgänge, die sich im Darmkanal entwickeln, entstehen. Infolgedessen wachsen quantitativ die toxischen Produkte, die, da sie nicht von der Leber vernichtet oder von der Niere ganz abgesondert werden können, die Vergiftung des Blutes hervorrufen, welche die Autointoxikation des Organismus oder den Autotyphismus erzeugt. Die Richtigkeit dieser Meinung, die wir schon lange zum Ausdruck gebracht haben (*Progrès médical*. 1897. Juin), bestätigt auch der französische Militärarzt Billet, bekannt durch seine Malariastudien (*Revue de méd.* 1902. Décembre);

ebenso wird sie auch von Dellys in seiner Monographie (Contribution à l'étude du paludisme à masque typhoïde. 1904) und von Bacelli (Il Policlinico. 1904. 2. avril) unterstützt.

Mikrobiologisch zum größten Teile und im Vergleich zu den anderen Formen der Intermittensfieber bemerkten wir bezüglich der Parasiten bei diesen langen fièvres rémittentes bilieuses, daß sie ziemlich zahlreich waren. Besonders in einem Falle waren sie so häufig, daß wir auf jedem optischen Feld 60 Parasiten zählten, von denen einige zu 2—3, manchmal auch zu 4 ein und dasselbe rote Blutkörperchen innehatten. In allen Fällen, in welchen die Infektion dem *Pl. praecox* zuzuschreiben war, war die gewöhnliche Gestalt der Parasiten die ringförmige allein, seltener dagegen waren zu gleicher Zeit auch sehr feine Schizonten, sowie auch sphärische ($\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ des Volumens eines roten Blutkörperchens) mit Schizogonie und halbmondförmige Gameten vorhanden. In den Fällen, in denen die Infektion dem *Pl. vivax* zuzuschreiben war, waren die gewöhnliche Form des Parasiten die Schizonten, die zahlreich und von verschiedener Größe waren, mit einigen ringförmigen, manchmal auch mit einigen Gameten.

Bekanntlich entwickeln sich die perniziösen Fieber nach einer Periode von einigen Anfällen; eine Ausnahme bilden die Fälle, in denen sich das perniziöse Fieber während der primären Infektion entwickelt hat. Ein solcher Ausnahmefall bezog sich auf ein 12-jähriges Kind, das von einem perniziösen, komatösen Fieber befallen war und durch zahlreiche Chinininjektionen, die wir an ihm vornahmen, geheilt wurde. In den meisten Fällen fanden wir mikroskopisch das *Pl. praecox*, einmal gemischte Infektion (*Vivax-Praecox*) und bei zwei an Krampfanfällen leidenden Individuen, sowie auch in einem Falle von Petechialfieber das *Pl. vivax*.

Das Auffinden des Malariaparasiten *Vivax* bei dem perniziösen Krampffieber ist geeignet, eine frühere Meinung des einen von uns (Progrès médical. 1899. Mai) zu bestärken, nach der das Krampffieber, die bei an Malaria leidenden Kindern auftreten, nicht immer perniziöse Fieber sind, sondern einer nervösen Prädisposition des Kindes zuzuschreiben sind.

In einer früheren Abhandlung über die Malariaparasiten, die Prof. Pezopoulo mit dem einen von uns veröffentlichte, wird bemerkt, daß in einigen Blutkörperchen, sowie in dem Blutplasma freie Chromatinkörnchen, die lebhaft violettrot gefärbt sind, zu sehen sind, in der Nähe derselben auch schwarze Körnchen, sowie auch Körperchen, die sich aus solchen schwarzen, großen, von einem glasartigen, farblosen Körper umgebenen Körnchen zusammensetzen. Die Körperchen oder die freien und die von einem glasartigen Körper umgebenen Körnchen wurden damals für tote Parasiten gehalten. Die Richtigkeit dieser Meinung zu unterstützen, sind nunmehr auch unsere letzten Untersuchungen geeignet, die wir in dem Blute der während der letzten Epidemie an Malaria Leidenden vornahmen.

Unseren Beobachtungen zufolge kann man 2 Arten von Körnchen unterscheiden:

1) Kleine, schwarze Körnchen, die bald isoliert, bald zu zweien voneinander abstehen, wie die zuweilen bei den Ringformen beobachteten doppelten Chromatinkörnchen.

2) Große schwarze Körnchen oder Flecken.

Das Vorhandensein dieser schwarzen Körnchen, der kleinen oder der großen, hat eine große Bedeutung; dieses allein genügt, falls die Malariaparasiten, da verschwunden, fehlen, zur Festsetzung der Diagnose der Malariainfektion.

Diese schwarzen Körnchen besitzen in diagnostischer Beziehung wirklich einen großen Wert, da sie nur bei Malariainfektion und niemals in dem Blute von gesunden oder an anderen Krankheiten leidenden Personen anzutreffen sind.

Gewöhnlich repräsentieren die kleinen schwarzen Körnchen die abgestorbenen Chromatinkörnchen der ringförmigen Parasiten, wie das deutlich aus den Bildern (1—6) erhellt, in denen der allmähliche Uebergang der Kerne der ringförmigen Parasiten in schwarze Körnchen beobachtet wird. Es sind daher diese kleinen schwarzen Körnchen die Ueberreste von früher vorhanden gewesenen ringförmigen Malariaparasiten, die nunmehr verschwunden sind. Die großen Körnchen (7, 8), die zuweilen mehrfach vorhanden sind und nahe beieinander liegen, repräsentieren das konzentrierte Pigment der großen sphärischen Parasiten; auch diese Ueberreste beweisen sicherlich die in dem peripheren Blute stattgehabte Präexistenz von großen Malariaparasiten, gewöhnlicher jedoch die der *Tertiana* (*Vivax*), die nunmehr verschwunden sind.

Daher kann die Auffindung dieser schwarzen Körnchen zuweilen nicht nur die Diagnose der Malariainfektion bewirken, sondern auch die Species des die Infektion verursacht habenden Malariaparasiten bestimmen, und zwar infolge des Volumens der Körnchen, besonders wenn man die Tatsache berücksichtigt, daß das Chromatinkörnchen in den ringförmigen Parasiten des *Praecox* fast immer kleiner als das der ringförmigen Parasiten des *Vivax* ist.

Außer den oben erwähnten diagnostischen Mitteln können wir, wenn es sich besonders um die Infektion durch den Malariaparasiten *Vivax* handelt, diese Infektion nicht nur beim Fehlen der Malariaparasiten in dem Kreislauf, sondern auch sogar beim Fehlen der schwarzen Körnchen diagnostizieren. Das erreicht man durch Auffindung einiger roter Blutkörperchen, die viel größer als die natürlichen, um das Doppelte und mehr, und lebhafter gefärbt sind. Auf diesen roten Blutkörperchen kann man bei genauer Betrachtung bald ganz kleine Stückchen des Kernchromatins beobachten, bald auch einige sehr feine schlangenförmige Linien einer protoplasmatischen Substanz allein oder mit Chromatinstückchen, die zuweilen kaum zu sehen ist und mit dem Protoplasma des Blutkörperchens verwechselt werden kann, ein Umstand, der die Spuren des übrig gebliebenen oder vernichteten Malariaparasiten andeutet (Fig. B. 1', 2', 3', 4', 1'', 2'').

Sonst findet man auch bei diesen roten Blutkörperchen nur die Tüpfelung von Schüffner, die nur bei der *Vivax*-Infektion und in den von Parasiten besetzten roten Blutkörperchen reichlich anzutreffen ist (Fig. C. A'. B').

Die obenerwähnten Verschiedenheiten findet man nur bei den roten Blutkörperchen in dem Blute von Malariakranken, niemals bei gesunden Individuen oder bei an anderen Krankheiten leidenden Personen. Es versteht sich, daß in den verschiedenen Formen der perniziösen Anämie ebenfalls sehr große rote Blutkörperchen anzutreffen sind, aber die Hämatologie im allgemeinen unterscheidet sie in diesem Zustande von der Malaria.

Zur Färbung der mikroskopischen Präparate benutzten wir die früher von Prof. Pezopoulos und dem einen von uns veröffentlichte eigene Färbungsmethode, eine Modifikation der bekannten Methode von Romanowsky.

Tafelerklärung.

A.

- 1, 2 Abgestorbene ringförmige *Vivax*-Parasiten.
- 3, 4 Abgestorbene ringförmige *Praecox*-Parasiten.
- 5 Größerer abgestorbener ringförmiger *Vivax*-Parasit mit 2 Körnchen, die die Chromatinkörnchen darstellen.
- 6 Chromatinkörnchen, nach links *Praecox*, nach rechts *Vivax*.
- 7, 8 Pigment großer Parasiten.

B.

- 1' Rotes Blutkörperchen, fast das Doppelte der physiologischen, lebhafter gefärbt und mit *Vivax*-Schizonten.
- 2' Dem obigen ähnliches Blutkörperchen, mit Stückchen von Kernchromatin mit sehr feinen protoplasmatischen Linien.
- 3' Ähnliches Blutkörperchen, ohne Chromatinkörnchen, mit Spuren von Protoplasma.
- 4' Dem obigen ähnliches Blutkörperchen, jedoch ohne Chromatinkörnchen und ohne Spuren einer protoplasmatischen Substanz. Es war früher von einem Parasiten eingefaßt.
- 1'' Rotes Blutkörperchen mit dem physiologischen Größenverhältnis, jedoch mit einem Chromatinkörnchen.
- 2'' Rotes Blutkörperchen, dunkelfarbiger, mit Stückchen des Kernchromatins.

C.

- A' Rotes Blutkörperchen, das Doppelte des physiologischen, mit einem *Vivax*-Parasiten, der aus dem Blutkörperchen herausfällt; es besitzt die Tüpfelung Schüffner.
- B' Rotes Blutkörperchen ohne Malaria-parasiten, nur mit der Tüpfelung Schüffner.

Nachdruck verboten

Notes sur les cestodes d'oiseaux de l'Oural.

A. Sur quelques espèces d'*Hymenolepis*.

[Académie Neuchâtel Laboratoire de Zoologie.]

Par W. Clere, Dr. ès sc. (Ekaterinbourg).

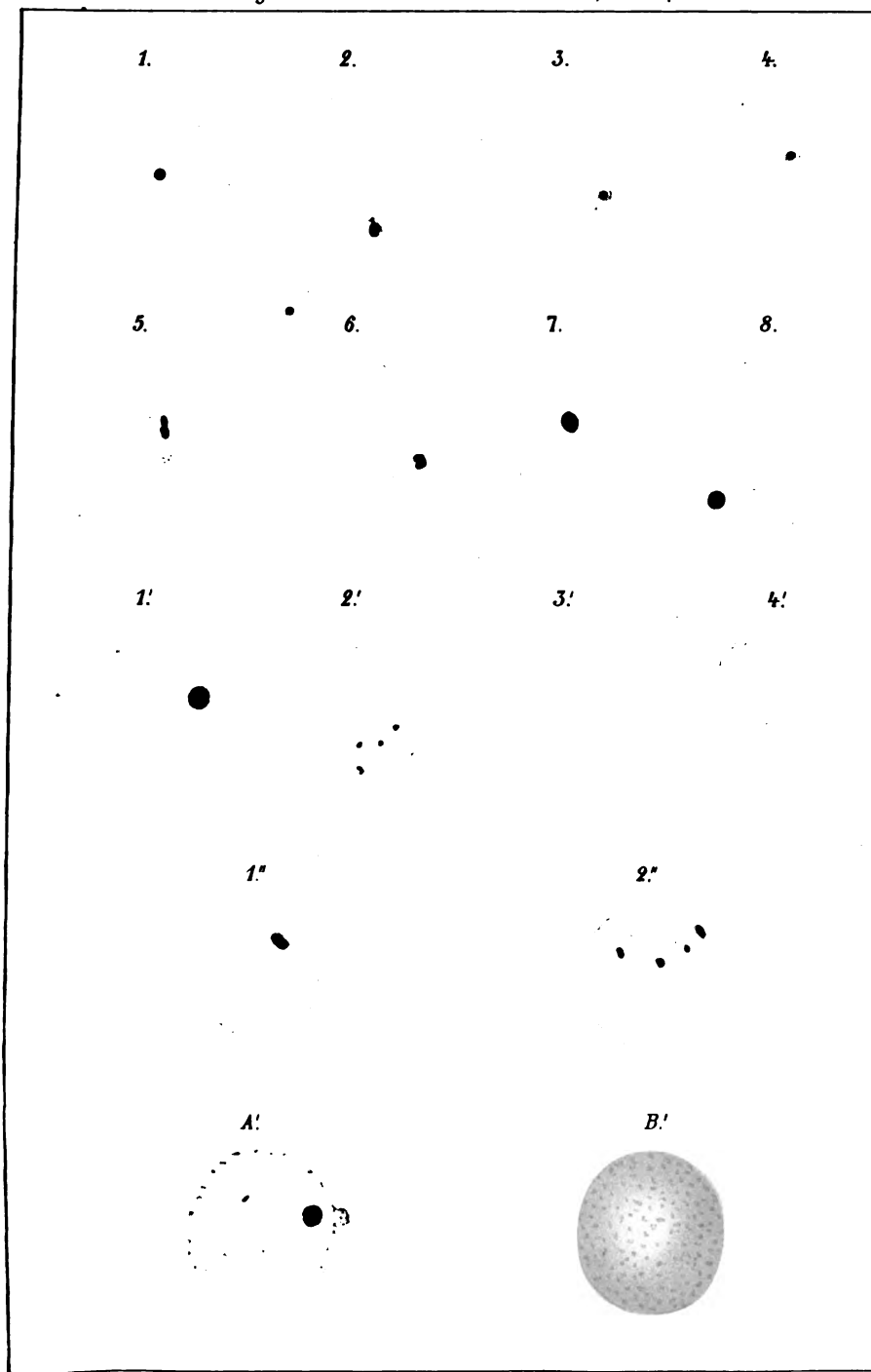
Avec 21 figures.

(Schluß.)

4. *Hymenolepis dentatus* n. sp.

Fig. 10—11.

Cette espèce provient de l'outarde (*Otis tetraz*). La longueur du strobila atteint 60 mm. la largeur maximale est de 0,6 mm; le scolex est relativement très gros — 0,4 mm; le grand diamètre des ventouses mesure 0,15 mm. — Le rostellum est très puissant et rappelle beaucoup celui du *Trichoceph. megalcephala* Kr.; il est armé de 16 à 20 crochets disposés en une rangée simple. Sur la plupart des scolex étudiés, je trouve 16 crochets, plus rarement 18 et une seule fois 20. La régularité de la disposition des crochets sur le rostellum qui se trouve toujours retiré sur mes préparations fait conclure que le nombre des crochets de cette espèce est variable; les crochets mesurent 0,092 mm—0,102 mm leur base est toujours de 0,06 mm. Le cou est relativement long. Tous les proglottis sont plus larges que longs et le rapport de leur largeur



à leur longueur ne dépasse guère que de 3:1 chez mes exemplaires les plus allongés.

Les pores génitaux sont unilatéraux; les conduits sexuels passent au dessus des vaisseaux excréteurs. La poche du cirre possède une



Fig. 10.

Fig. 10. *Hymenolepis dentatus*.
Crochet du rostellum.

Fig. 11. *Hymenolepis dentatus*.
Coupe transversale. ov ovarium, ret rétracteur de la poche, v.s vésicule séminale.

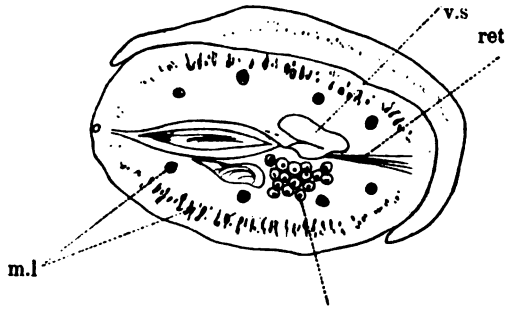


Fig. 11. ov

musculature extraordinairement puissante tout aussi forte que chez l'*Hymenolepis villosa* Bloch qui sera étudié plus loin. La longueur de la poche est de 0,24 mm ce qui veut dire que dans les proglottis en pleine activité sexuelle, elle dépasse un peu la ligne médiane. Cependant, vu le grand développement de la musculature il faut admettre la possibilité que la poche du cirre peut se raccourcir considérablement ou devenir très longue ce qui est d'autant plus probable qu'elle est munie d'un rétracteur bien développé. Les trois testicules sont disposés selon le type „liguloïdes“, mais dans les proglottis très contractés ils se trouvent rangés dans un plan transversale dorsalement par rapport aux glandes femelles. L'ovaire renferme un petit nombre d'ovules grandes de 0,008 mm à 0,01 mm; la petite glande vitellogène est arrondie. L'utérus sacciforme ne renferme qu'un petit nombre d'embryons. Les embryons mesurent 0,04 mm les crochets embryonnaires 0,012 mm l'enveloppe externe 0,06 mm; les muscles longitudinaux forment deux couches dont l'intérieur est formé de huit faisceaux.

5. *Hymenolepis villosa* Bloch.

Fig. 12—16.

Parmi les espèces l'*Hymenolepis* déjà connus se trouve dans ma collection l'*Hymenolepis villosa* qui présente beaucoup de particularités non signalées dans les nombreux ouvrages où il se trouve cité ou décrit d'une manière très sommaire.

Je l'ai trouvé souvent dans les *Otis tetrax* et une fois dans *Otis tarda* chassé, dans les steppes avoisinant les monts de l'Oural. Grâce à l'amabilité de M. Fuhrmann qui a mis à ma disposition des préparations d'échantillons provenant d'autres pays (Afrique) je suis dans la possibilité de caractériser cette espèce d'une manière suffisamment complète.

Le plus grand exemplaire mesurait 152 mm avec une largeur maximale de 1,2 cm. Cette espèce est, comme on le sait, facile à reconnaître grâce à l'existence de longs appendices contractiles dont est muni chaque proglottis du côté opposé au port génital. Les 14 crochets du rostellum longs de 0,02 mm sont également très typiques (fig. 12). Cette espèce est remarquable par la variabilité de la forme des proglottis ainsi que de la forme, des dimensions et des dispositions des organes

internes. Je donne ici quelques figures, faites à la chambre claire, qui permettent d'apprécier cette variabilité. Les ports génitaux sont unilatéraux et rapprochés du bord antérieur des proglottis, les conduits sexuels passent au dessus des vaisseaux excréteurs. La poche du cirre

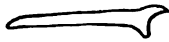


Fig. 12.

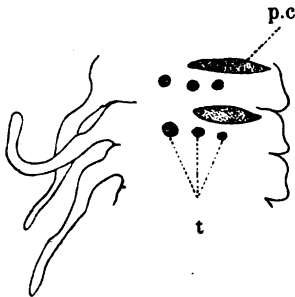


Fig. 13.

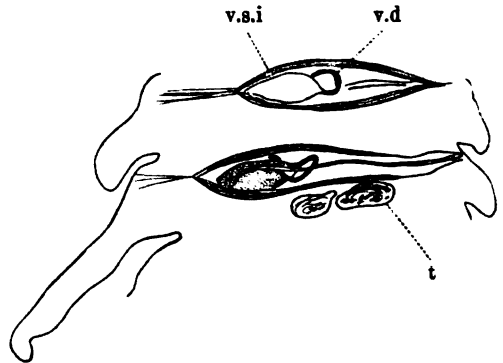


Fig. 14.

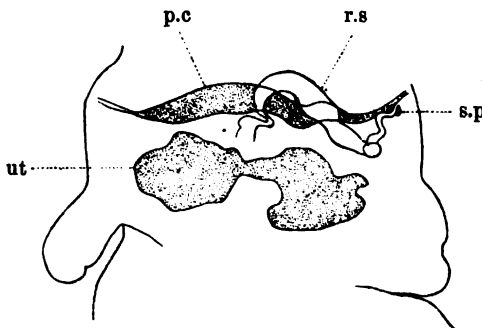


Fig. 15.

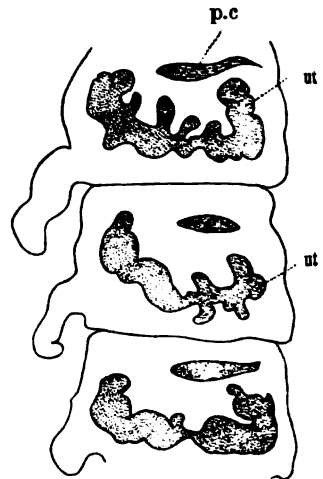


Fig. 16.

Fig. 12. *Hymenolepis villosa*. Crochet du rostellum.

Fig. 13. *Hymenolepis villosa*. Préparation totale de proglottis jeunes. p.c poche du cirre, t testicules.

Fig. 14. *Hymenolepis villosa*. Coupe longitudinale légèrement oblique. v.s.i. vésicule séminale interne, t testicules, v.d vas deferens.

Fig. 15. *Hymenolepis villosa*. Préparation totale d'un proglottis âgé. r.s receptacle séminale, sp sphincter, ut utérus.

Fig. 16. *Hymenolepis villosa*. Préparation totale d'un exemplaire provenant d'Afrique. ut utérus.

a une musculature très puissante comme chez l'*Hymenolepis dentatus* mihi qui se trouvent parfois mélangés avec *Hymenolepis villosa* dans l'intestin de l'outarde. La poche du cirre est parfois très courte avec les parois musculaires épaisses; tantôt elle est très longue allant jusqu'au bord opposé du proglottis et même devient plus longue curve en formant de fortes courbures. La poche est munie d'un

muscle rétracteur; à son intérieur se trouve une vésicule séminale qui dans les poches allongées se trouve placée dans le bout opposé au port génital; le Vas deferens forme à son intérieur deux lacets. Le pénis est armé de piquants. Les trois testicules se trouvent placées en ligne droite dans l'axe transversal du proglottis au moins dans les proglottis jeunes.

Le vagin qui joue le rôle de réceptacle séminale se replie plusieurs fois et de différentes façons avant d'aboutir à l'oviducte; il est muni d'un sphincter. L'ovaire est médiane, munie de lobes peu distincts; la glande vitellogène est petite, l'utérus a une forme très variable. Sur mes exemplaires, le plus souvent c'est un sac transversal dont les deux lobes volumineux se dirigent en bas et en arrière. Sur les coupes transversales on voit souvent deux utérus comme chez les *Hymenolepis interruptus* mihi. Le nombre des diverticules de l'utérus dans mes exemplaires fixées à l'état vivant par le sublimé est restreint; sur les préparations de M. Fuhrmann nous trouvons la forme de l'utérus plus compliquée; ici les deux lobes principaux se dirigent en avant et le nombre des diverticules est plus grand (fig. 16). Ces différences de formes de l'utérus et de sa position sont probablement dues à un fort allongement des proglottis qui n'étaient pas fixées à l'état vivant; mais il est possible également que ce soit une variété nouvelle particulière à l'Afrique.

Les embryons mesurent 0,034 mm les crochets embryonnaires 0,14 mm. Les muscles longitudinaux sont disposés en deux couches dont l'intérieur est composé de huit faisceaux.

6. *Hymenolepis ambiguus* n. sp.

Fig. 17—18.

Cette espèce provenant de *Otis tetrax* pourrait être confondue avec l'*Hymenolepis linea* Goeze si on se contentait d'en faire la détermination

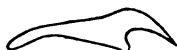
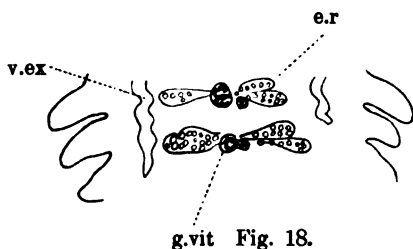


Fig. 17.



g.vit Fig. 18.

Fig. 17. *Hymenolepis ambiguus*. Crochet du rostellum.

Fig. 18. *Hymenolepis ambiguus*. Coupe longitudinale. v.ex vaisseaux excréteur, g.vit glande vitellogène.

seulement d'après les crochets du rostellum. Les dessins originaux de Goeze¹⁾ ainsi que la description de Wolffhügel²⁾ ne laissent aucun doute qu'il s'agit ici d'une autre espèce. L'*Hymenolepis linea* est un petit cestode long de 5 mm tandis que notre espèce est longue au moins de 120 mm. Le plus grand exemplaire trouvé mesure 115 mm et ne renferme pas d'embryons bien développés, la largeur maximale est de 0,7 mm. Les proglottis sont plus larges que longs; le rapport de la largeur à la longueur oscille entre 5 : 1 et 4 : 1 chez les exemplaires étendus. Le scolex est large de 0,22 mm, les ventouses oblongues sont

1) Goeze, Versuch einer Naturgeschichte der Eingeweidewürmer tierischer Körper. 1782. Taf. XXXII. Fig. 8.

2) Wolffhügel, Beitrag zur Kenntnis der Vogelhelminthen. [Diss.] 1900. p. 189.

de 0,14 sur 0,10 mm. Le rostellum porte dix crochets longs de 0,030 mm et dont la forme se rapproche beaucoup de ceux de l'*Hymenolepis linea*. Les pores génitaux sont unilatéraux; les conduits sexuels passent au dessus des vaisseaux excréteurs. La poche du cirre, longue de 0,18 mm a une musculature faible. Il existe une vésicule séminale interne et une vésicule séminale externe. A l'intérieur de la poche le vaisseau déferent forme un lacet. La position des testicules est variable suivant la contraction.

Le réceptacle séminal est volumineux. L'ovaire est double découpé en quelques lobes allongés transversalement jusqu'au niveau des vaisseaux excréteurs. La glande vitellogène, arrondie, se trouve au milieu de l'ovaire; l'utérus est saciforme dorsale; la couche interne des muscles longitudinaux est composée de huit faisceaux.

Sous genre *Echinocotyle*.

7. *Echinocotyle tenuis* n. sp.

Fig. 19—21.

Cette espèce fut trouvée dans l'intestin de *Totanus* sp.? elle est facile à distinguer des deux autres *Echinocotyle* des *Totanus* et des

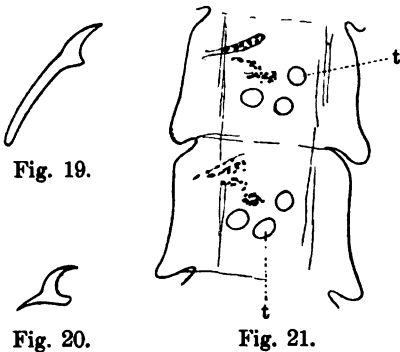


Fig. 19. *Echinocotyle tenuis*. Crochet du rostellum.

Fig. 20. *Echinocotyle tenuis*. Crochet de la ventouse.

Fig. 21. *Echinocotyle tenuis*. Préparation totale de jeunes proglottis. t testicules.

Tringa soit par la forme et la dimension des crochets soit par les caractères anatomiques. Le plus long exemplaire avec des œufs presque murs mesurait 35 mm de long, sa la largeur maximale de 0,5 mm; les proglottis sont à l'état d'extension tout aussi longs que larges. Le scolex est petit 0,14 mm de largeur. Les ventouses sont oblongues, leur plus grand diamètre est 0,18 mm la musculature des ventouses est faible, elles sont armées de crochets typiques pour les *Echinocotyle* et longs de 0,008 mm. Ces crochets sont disposés, au bord des ventouses, en trois ou quatre rangées et en trois rangées au milieu comme cela se voit chez les autres *Echinocotyle*. Le rostellum est armé de dix crochets longs de 0,02 mm. Les ouvertures sexuelles sont unilatérales; les conduits génitaux passent au dessus des vaisseaux excréteurs. La poche du cirre longue de 0,1 mm à 0,15 mm ne dépasse pas $\frac{1}{3}$ de la largeur du proglottis sa musculature est faible. A l'intérieur se trouve une vésicule séminale, une autre vésicule se trouve à l'extérieur non rejetée du côté du pore génital. Les trois testicules du proglottis jeune (fig. 21) sont disposées selon de type „liguloides“; cette disposition et plus ou moins bien conservée dans le proglottis plus âgé. L'ovaire est double, ventral, non lobé; la glande vitellogène a une forme arrondie et se

trouve au milieu de l'ovaire. Le vagina a la paroi très mince et joue le rôle de réceptacle séminal, il existe un *sacculus accessorius* de petite dimension soit de 0,021 mm de diamètre. L'utérus est sacciforme, dorsale. Les muscles longitudinaux sont disposés en deux couches dont l'intérieur est composé de huit faisceaux.

Naehdruck verboten.

Attempts to transmit spirochaetes by the bites of *Cimex lectularius*.

[From the Runcorn Research Laboratories of the Liverpool School of Tropical Medicine.]

By Anton Breinl, M. U. Dr., Prag.

Assistant Lecturer in Tropical Medicine Liverpool School of Tropical Medicine,

Allan Kinghorn, M. B., Toronto and John L. Todd, B. A., M. D., Mc Gill,
Johnston Colonial Fellow, University of Liverpool. Director of the Runcorn Research Laboratories of the Liverpool School of Tropical Medicine.

So soon as it was demonstrated that the African "Tick Fever" was caused by a spirochaete, the possibility that the European "Relapsing Fever" might also be carried by an alternative arthropod host, perhaps the bed-bug, irresistibly suggested itself. Although this possibility has frequently been mentioned (1, 2) we have seen no records of attempts made to infect experimental animals by the bites of bugs (*Cimex lectularius*) previously fed on infected animals. Tictin speaks of having attempted such experiments, but has not made his results (3) public. We have, therefore, no hesitation in publishing the following experiments although their results were negative.

The spirochaetes used in our work were of two strains. One was derived from ticks (*Ornithodoros moubata*) brought from the Congo, and is hereinafter spoken of as *Spirochaeta duttoni* (6), the other was kindly given to us by Dr. Charles Norris (4) of New York, and is the same parasite as that used by himself and Novy (5) in their researches, and called by the latter *Spirochaeta obermeieri*. In this paper this strain is called *Spirochaeta obermeieri*.

The bed-bugs used were all caught in or about Liverpool. A few of those used in the experiments made in the autumn of 1905 with *Spirochaeta duttoni* were kept at ordinary room temperature (lowest 55° C), but the great majority were placed in an incubator at 20° C; this was approximately the average temperature at which ticks had been observed to transmit spirochaetes in the Congo. All the bed-bugs employed were adults, and all were fed frequently, as a rule, every two to four days. Despite the regular temperature and constant food, they died rapidly and failed to reproduce. Towards the end of December 1905, the experiments were therefore stopped, and it was decided to defer further attempts at transmitting spirochaetes by the bites of bugs, until warmer weather commenced. In June 1906 the experiments were resumed with both *Spirochaeta duttoni* and *Spirochaeta obermeieri*. The freshly caught adult bugs now reproduced freely, and it was therefore possible in this second series of experiments, to use both adult and

young forms of *Cimex*, as well as bugs coming from eggs laid by parents fed on infected animals. Almost all the bugs used in 1906 have been kept in an incubator at 21° C. It was attempted to keep a few at 37° C, but at this temperature they did badly and died quickly. The bugs used in 1906 were fed less frequently than those experimented with in 1905. As a rule they were given opportunities to feed only every ten or fifteen days. In 1905 the bugs were nearly always fed in the day time. In 1906 they were always fed at night (from 9 p. m. to 2 a. m.).

The monkeys (except Experiment 260) employed, were always of a species shown by previous experiment to be susceptible to spirochaetal infection. In two instances (Experiment 258 and 1295) monkeys, which it had been impossible to infect by the bites of bed-bugs were afterwards successfully inoculated with spirochaete containing blood. Natural immunity of our experimental animals has, therefore, not prevented the success of these experiments. Young monkeys seem to be much more easily infected with spirochaetes than adults. The smallest animals obtainable were therefore used.

The following experiments were done to ascertain whether bed-bugs freshly caught in England, were capable of infecting susceptible animals with spirochaetes. Neither were successful.

Experiment 250. Sept. 15—Oct. 11, 1905. In nine days 163 bugs were fed on a very young monkey, *Cercopithecus callitrichus* (weight, 1450 g). The temperature remained low, and the blood was uninfected until the animal's death, from other causes, on Oct. 11th.

Experiment 254. Sept. 15—Oct. 30, 1905. From Sept. 23—Oct. 6, 284 bugs were fed on a monkey, *Cercopithecus callitrichus* (weight, 1690 g). There were one or two rises of temperature, but the monkey never became infected; it was accidentally killed on Oct. 30th.

Since the main object was to determine whether bed-bugs could transmit spirochaetes under any circumstances the conditions of the experiments were very broad. Bugs were used in several experiments, so that, eventually, many of them had fed at different periods on several animals infected with spirochaetes. The accompanying table indicates the stage of the disease in the infected animals at the moment when bugs were fed upon them (Table I). It also shows the periods, in days, elapsing between this "infecting feed", and the day when the bugs were fed on an uninfected animal for the purpose of "transmitting" the spirochaetes to it. An examination of this table and a consideration of what has just been said, will prove that a very thorough attempt has been made to transmit spirochaetes by the bites of bed-bugs.

The temperature of the monkeys on which bed-bugs were fed was taken twice daily and their blood was examined at least once, often twice, a day. In none of them were spirochaetes ever seen and in none was there any rise of temperature resembling that produced by spirochaetal infection.

Experiment 258. Oct. 7, 1905—Aug. 10, 1906. From Oct. 7—Dec. 20, 1905. 302 bed-bugs were fed on a young monkey, *Cercopithecus* sp.? (weight, 1800 g). Its blood was examined very frequently, but spirochaetes were never seen. Its temperature which had been slightly irregular became quite normal in February 1906. On February 22nd, 1906 the monkey was inoculated with 5 ccm of heavily infected blood from a European suffering from "African tick fever" parasites were seen in its blood on the following day and the disease followed a course, with three relapses, often observed in monkeys. Death followed from general tuberculosis in August 1906.

Experiment 260. Oct. 25—Nov. 10, 1905. On Oct. 26 and 27, twenty-five bed-bugs were fed on a young marmoset. Its temperature remained normal, and no spirochaetes were seen in its blood. It died from a perivesical abscess on Nov. 10.

Stage of the disease in the animal infected with spirochaetes.

Interval between attacks; no parasites in the periph- eral blood; temperature low	African spirochaete	End of attack; parasites disappearing or just gone from the peripheral circulation; temperature falling		Middle of attack; numerous parasites in the peripheral blood; temperature high		Commencement of attack; parasites appearing in the peripheral circulation; temperature rising		The number of days elapsing between the infecting and transmitting feeds	Interrupted feeding. Number of bed-bugs fed on both animals
	New York spirochaete	New York spirochaete Parasites present		New York spirochaete Parasites present		New York spirochaete Parasites present		2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 15, 18, 21	
		African spirochaete Parasites not seen		African spirochaete Parasites present		African spirochaete Parasites present		5, 10, 11, 12, 13, 16, 22, 26, 27, 30, 32, 33, 34, 35, 38, 48, 52, 53, 54, 55	
		African spirochaete Parasites present		New York spirochaete		African spirochaete Parasites not seen		1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 13, 16, 22	35, 40, 36
		African spirochaete Parasites not seen		New York spirochaete		African spirochaete Parasites present		2, 4, 28	
	New York spirochaete	New York spirochaete Parasites present		New York spirochaete		New York spirochaete Parasites present		6, 13, 16, 26, 33, 39, 43, 47, 53, 54, 63, 64	
		African spirochaete Parasites present		African spirochaete Parasites not seen		African spirochaete Parasites present		4, 10, 20, 24, 27, 29, 31, 33, 39	26
		African spirochaete Parasites not seen		African spirochaete Parasites present		African spirochaete Parasites not seen		3, 9, 19, 23, 26, 28, 30, 32, 36	
		African spirochaete Parasites present		New York spirochaete Parasites present		African spirochaete Parasites not seen		2, 4, 8, 10, 14, 15, 21, 24, 30, 31, 38, 41, 42, 53, 63	2
	New York spirochaete	African spirochaete		African spirochaete		African spirochaete		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 21, 22, 26, 29, 31, 55	
		New York spirochaete		New York spirochaete		New York spirochaete			

Experiment 261. Oct. 31—Nov. 18, 1905. From Oct. 31 to Nov. 9 forty-two bed-bugs were fed on a monkey, *Cercopithecus nictitans* (weight, 2000 g). Its blood was examined daily, but no spirochaetes were seen, although there was one slight rise in temperature to 39.4° C. The animal died Nov. 18, from other causes.

Experiment 264. Nov. 8—Dec. 25, 1905. From Nov. 23 to Dec. 18, 128 bugs were fed upon a monkey *Cercopithecus brazzae* (?) (weight, 1720 g). Spirochaetes were never seen in its blood. The animal died from other causes on Dec. 25.

Experiment 1237. July 3—Sept. 7, 1906. From July 3 to Aug. 10, 592 bed-bugs were fed on a young *Macacus rhesus* (weight, 1390 g). Five hundred and sixty-two of the bugs were adults which had previously fed on animals infected with *Spirochaeta duttoni*, thirty were young bugs hatched from eggs laid by females which had previously fed on three occasions, during a period of 2½ months, on animals infected with *Spirochaeta obermeieri*. The monkey never became infected and died of tuberculosis on Sept. 7, 1906.

Experiment 1295. Aug. 7—Sept. 4, 1906. From Aug. 7 to Aug. 21, 1906, 208 bed-bugs were fed on a monkey *Cercopithecus callitrichus* (weight, 1685 g). Of these bugs 86 had previously fed on animals infected with *Spirochaeta duttoni*; and 122 on animals with *Spirochaeta obermeieri*; sixty-three bugs were fed interruptedly, that is they were permitted to half fill themselves with blood from an animal infected with *Spirochaeta duttoni* or *obermeieri* and were then immediately transferred to this monkey where they finished feeding. The animal did not become infected; so on Sept. 2 it was inoculated with blood containing *Spirochaeta duttoni*. Parasites were seen in its blood on Sept. 6, and it died in the same day. Death was, however, not altogether due to the spirochaetal infection. There was a concomitant dysentery.

Experiment 1310. Aug. 11—Sept. 14, 1906. From Aug. 11 to Sept. 3, 121 bed-bugs were fed upon a *Cercopithecus callitrichus* (weight, 3000 g). One hundred of the bugs had previously fed upon animals infected with *Spirochaeta obermeieri*, 21 on animals with *Spirochaeta duttoni*. The animal is still under observation. Its temperature is normal and parasites have never been seen in its blood.

Experiment 1317. Aug. 15—Sept. 14, 1906. From Aug. 15 to Sept. 3, 1906, 256 bed-bugs were fed upon a young *Cercopithecus schmidtii* (weight, 1940 g). On hundred and one of these bugs were fed interruptedly on this monkey and on an animal infected with *Spirochaeta duttoni*, 46 were young bugs hatched from eggs laid by parents who had fed six weeks previously on animals infected with *Spirochaeta obermeieri*, the remainder were immature and adult bugs which had previously fed on animals infected with either spirochaete.

It will be noticed that only comparatively few bed-bugs, hatched from parents previously fed on infected animals, were fed on experiments 1237 and 1317. More attention was not paid to the possible transmission of the spirochaetes by the second generation of bugs, because of the history of epidemics of relapsing fever, in which succeeding cases followed the introduction of a first case in a period rather too short to permit of the hatching of eggs laid by parents which had fed upon the first case.

Tictin (3) reports that a second case was found in 1½ weeks after the arrival of a first case. The incubation period in relapsing fever is about one week. The second case must therefore have received his infection within a week of the arrival of the first case, but from 7 to 10 days are required for the development of the eggs of *Cimex lectularius*. It is therefore improbable the second case was infected by the progeny of bugs which had previously fed on the first case.

We conclude from these observations that:

Cimex lectularius is probably¹⁾ unable to transmit *Spirochaeta duttoni* or *Spirochaeta obermeieri* and therefore, that it cannot be an important factor in the causation of epidemics of relapsing fever.

1) When these experiments were first commenced a positive result was obtained in one instance. Bed-bugs have been since fed on susceptible monkeys under exactly the same conditions, but we have never been able to infect another animal. We are forced to conclude that the technique employed was in this instance at fault. It is very probable that this is so, since, when this "successful" experiment was done, laboratory servants did the feeding and, in error, they may have allowed infected ticks to feed on this animal. In the later experiments the feeding was done by ourselves.

References.

- 1) Nuttall, 1899. On the rôle of insects, arachnids and myriapods, as carriers in the spread of bacterial and parasitic diseases of man and animals. A critical and historical study. (The Johns Hopkins Hospital Reports. Vol. VIII. p. 24.)
- 2) Girault, 1906. Bed-bugs and disease. (Journ. of American med. assoc. July 14; reviewed Brit. med. Journ. 1906. p. 319. Aug. 11.)
- 3) Tictin, 1897. Zur Lehre vom Rückfalltyphus. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXI. p. 179—186.)
- 4) Norris, Pappenheimer and Ilourney, 1906. Study of a spirochaete obtained from a case of relapsing fever in man, with notes on morphology, animal reactions, and attempts at cultivation. (Journ. of infect. diseases. Vol. III. No. 3. p. 266—290.)
- 5) Novy, 1906. Spirochaeta obermeieri. (Journ. of American med assoc. January 13.)
- 6) Breinl, 1906. On the specific nature of the spirochaete of the African tick fever. [Memoir XX.] (Liverpool School of Tropical Medicine. p. 69.)

Nachdruck verboten. -

Ein 21 Jahre alter Fall von Trichinose mit lebenden Trichinen.

Von Prof. V. Babes in Bukarest.

Mit 2 Figuren.

In der Literatur sind nur ganz wenige Fälle von Trichinose in Rumänien verzeichnet, seit 1875 war überhaupt kein Fall bekannt.

Der erste beschriebene Fall stammt von Dr. Scheiber aus dem Jahre 1868 und wurde zufällig bei Gelegenheit anatomischer Uebungen entdeckt. In diesem sowie in dem zweiten Falle von Koperintzky aus dem Jahre 1869, in welchem die gesamte Muskulatur von Trichinen durchsetzt gefunden wurde, wurden keinerlei Erhebungen über den Ursprung der Erkrankung angestellt, ebensowenig im dritten Falle Scheibers aus dem Jahre 1870¹⁾.

Im Jahre 1874 konstatierte Brinza einen Fall von Trichinose beim Lebenden; namentlich erkrankten 6 Glieder einer Familie, welche frische Würste aus Schweinefleisch gegessen hatten. Die Erkrankung war typhusähnlich und zog sich in die Länge. Im Wurstfleische wurden in der Tat Trichinen gefunden. 3 der Kranken starben, bei einem derselben konnte die Sektion ausgeführt werden und wurden in den Muskeln Trichinen gefunden. Die letzte Mitteilung über Trichinen aus dem Jahre 1875 (Gazeta medico-chirurgicală. Bucarest. 25. Febr. 1875) stammt wieder von Dr. Brinza, es handelte sich um einen Wurstfabrikanten, welcher unter meningitischen Erscheinungen im Coltza-Spital verstarb und bei welchem außer einer akuten Meningitis große Mengen von Trichinen in den Muskeln gefunden wurden.

Der von mir sezierte Fall ist folgender:

Der Patient D. G., Advokat aus Bukarest, wurde am 19. Febr. 1906 in der Abteilung des Herrn Prof. Nanu-Muscel aufgenommen. Derselbe überstand im 20. Jahre einen angeblich weichen Schanker. Nachdem seine Frau 3mal abortiert hatte, handelte es sich aber vielleicht um Syphilis. Der Kranke war ein starker Raucher und Alkoholiker. Im

1) Virchows Arch. Bd. LV. p. 462.

Jahre 1873 litt er an einer Magenkrankheit. Im Frühjahr 1885 nahm er an einem Hochzeitsfeste teil, an welchem auch frisches Schweinefleisch reichlich genossen wurde. Nach einigen Tagen erkrankte derselbe, sein Sohn sowie der Vater der Braut an Fieber, Erbrechen, Bauchschmerzen, Oedemen und Muskelschmerzen; 2 der Erkrankten wurden in das Spital von Turnu-Severin gebracht, wo die Diagnose Typhus gestellt wurde. Sie verließen das Spital nach $1\frac{1}{2}$ Monaten. Der Sohn des Patienten, Veterinärrevisor, gab uns genaue Angaben über seines Vaters und seine Krankheit. Er selbst leidet noch jetzt zeitweise an Muskelschmerzen an wechselnden Stellen, welche offenbar von Trichinose herrühren. Er will im Herbst nach Bukarest kommen und sich zu wissenschaftlichen Zwecken ein Muskelstückchen exstirpieren lassen. Seinerzeit will ich dann über das Resultat berichten. Auch bei unserem Patienten wurde damals dieselbe Diagnose gestellt, es bestand großes Fieber, Muskelschmerzen sowie starkes Oedem des Gesichtes und der Extremitäten. Seit dieser Erkrankung blieb er etwas geschwächt und litt manchmal an Muskelschmerzen namentlich an den unteren Extremitäten, doch war er im übrigen gesund bis vor 3 Jahren. Schon früher hustete er ein wenig, nun wurde der Husten stärker, es traten Herzklopfen und Dyspnö, besonders des Nachts, auf; ebenso wurde Polakiurie, Schwindel, Kryästhesie, Einschlafen der Finger beobachtet. Während dieser Zeit bestanden große Muskelschmerzen sowie Ameisenlaufen an wechselnden Stellen. Vor 1 Jahre trat Anasarka auf, welches sich öfters wiederholte; mehrere Wochen vor der Aufnahme traten heftiges Seitenstechen mit Schüttelfrost, hämoptisches Sputum und etwas Fieber auf. Bei der Aufnahme ist der Kranke fieberlos, blaß, mit Anasarka, besonders der Augenlider, etwas Ascites, harten flexuösen Arterien, mattem Perkussionsschall an der Lungenbasis, Herzvergrößerung, namentlich des linken Ventrikels, starkem systolischen Geräusch, accentuiertem ersten Geräusch an der Aorta, der Puls ist hüpfend, intermittierend, arhythmisch, Leber vergrößert, die Milz ist nicht vergrößert, wenig Urin mit viel Albumin. Trotz Milchdiät und diuretischer Behandlung bleibt der Zustand derselbe; es entwickelt sich noch Pneumonie der rechten Lunge und der Patient stirbt plötzlich. Die Sektion ergibt folgendes: Körper abgemagert, ödematös, besonders an den unteren Extremitäten und an den Hoden, Haare ergraut, Pupillen erweitert, Schilddrüse sklerös, Schleimhaut des Rachens und des Larynx injiziert; alle Halsmuskeln gleichmäßig dünn, blaß, wie von einem gelblichen Staube bedeckt, ebenso die Zungenmuskeln, welche aber eine noch feinere Punktierung aufweisen, auch am Durchschnitt bestehen dieselben gelblichen Punkte; ebensolche aber etwas größere elliptische Knötchen durchsetzen die gesamte, blasse, atrophische Körpermuskulatur, selbst die kleinen Hand- und Fußmuskeln sind gleichmäßig mit zahllosen kleinen Knötchen versehen. Die cervikalen und mediastinalen Lymphdrüsen sind mäßig vergrößert, sklerös. Die Lungen sind vergrößert, derb, mit mäßiger brauner Induration; die rechte Lunge ist in ihrer ganzen Ausdehnung adhärent, während die linke Lunge bloß seitlich unten an einer umschriebenen, etwa handtellergroßen Stelle mit dem Brustkorb durch alte, dicke, ungemein derbe Pseudomembranen verwachsen ist; die Sklerose hat hier auch die Interkostalmuskeln und das benachbarte Lungengewebe ergriffen.

Im Innern dieser narbigen, sklerösen Partie findet sich eine haselnußgroße, undeutlich begrenzte, weiche Geschwulst mit weißlicher, gelb genetzter Schnittfläche, von welcher milchige Flüssigkeit abgeschabt

werden kann. In der Umgebung derselben finden sich mehrere ähnliche, aber kleinere Geschwülste, welche zum Teil mit derselben zusammenfließen.

Das Herz ist bedeutend vergrößert, ein wahres *Cor bovinus*, das Perikard ist verdickt, mit ausgebreiteten Sehnenflecken, die Muskulatur dunkel-graubraun, die Wand des linken Ventrikels ist stellenweise 3 cm dick, blaß und derb. Der rechte Ventrikel sehr erweitert, von schwarz-rottem Gerinnsel gänzlich erfüllt, das Endokard des linken Ventrikels ist bedeutend verdickt, namentlich finden sich vom atrioventrikularen Ringe ausgehend umschriebene Verdickungen, unter welchen die Muskulatur auf der Schnittfläche eingefallen, rötlich und schlaff erscheint. Die Papillarmuskeln sind, von der Spitze ausgehend, zum großen Teile sklerosiert. Die Muskulatur der Herzspitze ist besonders links ungemein verdünnt und zerreißlich. Das Septum ventriculi ist bedeutend verdickt. Die Herzklappen sind sufficient, die Aorta mäßig erweitert, mit ausgebreiteten atheromatösen, zum Teil verkalkten, ziemlich dicken Plaques; die Körpervenen sind sehr erweitert und gewunden, die kleineren Arterien sklerös.

In der Bauchhöhle 2 l klarer Flüssigkeit, die Leber ist violett-braun, derb, mäßig verkleinert, gerunzelt, mit dem Diaphragma durch derbe Bindegewebsmassen verwachsen. An der Schnittfläche fein grauuliert, mit mehreren kleinen Angiomen.

Die Milz ist klein, mit verdickter Kapsel, derb, dunkel-violett, mit verdickten Trabekeln. Die Milzarterie ist bedeutend verdickt, gewunden, atheromatös. Das Pankreas ist klein, schlaff, grau-gelblich. Die Nebenniere blaß, die Rindensubstanz weißlich-gelb. Die Marksubstanz sehr dünn und blaß. Die zentrale weiße Substanz wenig entwickelt.

Der Magen ausgedehnt, mit verdickter grau-weißer Schleimhaut, mit dickem Schleim bedeckt, in der Nähe des Pylorus ist die Verdickung noch deutlicher, mit mammelonierten und selbst polypösen Erhebungen. Die Duodenalschleimhaut ist ebenfalls verdickt, mit kleinen, scharf-randigen, rundlichen Substanzverlusten mit glatter, schwärzlicher Basis, die Gallenwege sind frei. Im Mesenterium finden sich zahlreiche erbsengroße, wulstige, gelbliche, verkalkte Knötchen, ähnliche Knötchen erkennt man auch in den vergrößerten, derben Lymphdrüsen, die Mesenterialarterien sind bedeutend verdickt und atheromatös. Der Dünndarm ist kontraktiert, mit blasser, bloß stellenweise injizierter Schleimhaut, ebenso der Dickdarm. Die Bauchaorta zeigt große atheromatöse Plaques, die Nierenarterien sklerosiert.

Die Nieren bedeutend vergrößert und derber, die Kapsel adhärent, die Oberfläche mammeloniert, mit zahlreichen kleinen Kolloidcysten, die Rindensubstanz etwas verdickt, sehr brüchig, graubraun, die Pyramiden dunkel-rotbraun, in der Nähe der Papillen weißlich, kolloid glänzend, die Harnblase mäßig verdickt, trabekulär und enthält wenig trüben Harn, die Prostata vergrößert, derber. Schon während der Sektion wurden Muskelstücken zerzupft und mikroskopisch untersucht, wobei alle Knötchen verkalkt befunden wurden, doch konnte man durch Druck einige Kapseln sprengen, worauf schwach bewegliche, in die Länge gestreckte Trichinen konstatiert wurden. Nach Entkalkung konnten dieselben in situ beobachtet werden.

Mikroskopische Untersuchungen.

An frischen oder entkalkten Schnitten verschiedener Muskeln, welche mit Hämatoxylineosin gefärbt wurden, erkennt man folgende Verände-

rungen (Fig. 1). Der größte Teil der Muskelfasern besitzt normale Streifung. Zahlreiche derselben zeigen aber an der Oberfläche Längsreihen

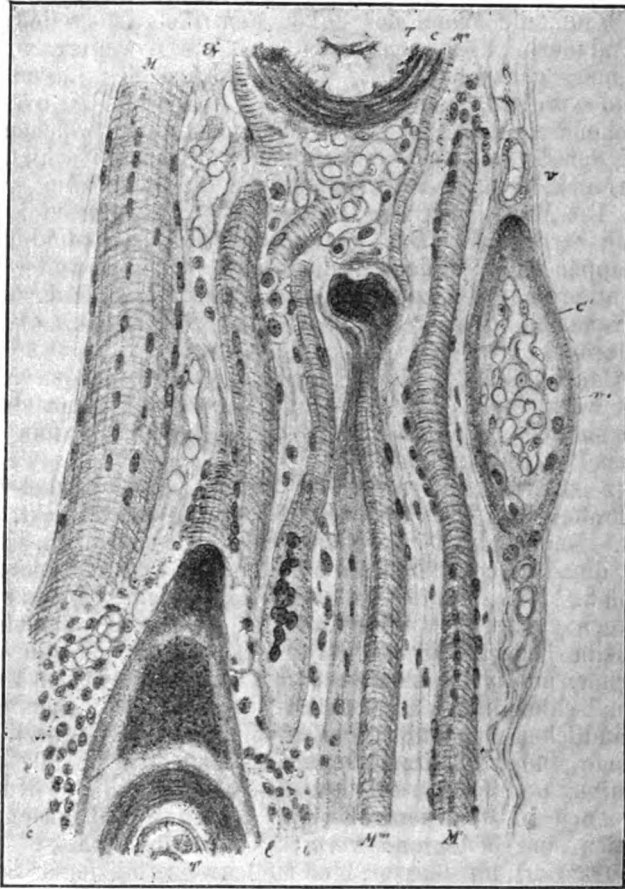


Fig. 1. Muskelveränderungen 21 Jahre nach der Invasion von Trichinen. Biceps. Etwa 300-fache Vergr. Hämatoxylin-Eosin. *m* weniger veränderte Muskelfaser mit Proliferation der Muskelkerne in Form von Längsreihen länglicher Kerne. *m'* bedeutend verdünnte Muskelfaser mit bedeutender Kernwucherung und umgeben von reichlichem Bindegewebe. Dieselbe endet in der Nähe einer Trichinenkapsel, verdünnt und von Rundzellen umgeben. *m'''* feine embryonäre Muskelfasern in der Umgebung einer Trichinenkapsel. *m'''* eigentümlich endende Muskelfaser, dieselbe endet in der Nähe einer Kapsel mit einer knopfartigen hyalinen Verdickung, der linke Teil der Faser ist (wohl sklerös) entartet. *b* Riesenzellenähnliche Verdickung einer Muskelfaser in der Nachbarschaft einer Kapsel. *T* Trichine mit ihren Kapseln, mit hyalinen Polen und verkalkten Massen mit zum Teil erhaltener Muskelfaser. *c* verödete, durch ein gewundenes Kapillarnetz (*v*) eingenommene Trichinenkapsel, dieselbe setzt sich an den Polen mit je einem aus Gefäßen (*v*) und elastischen Fasern gebildeten Strange fort. Ähnliche gewundene Knäuel von Kapillaren finden sich noch reichlich in der Umgebung von Trichinenkapseln.

von länglichen Kernen, offenbar proliferierte Sarkolemmkerne, zum Teil finden sich Kernhaufen, welche den Nervenendigungen entsprechen dürften. Ungemein auffallend ist die große Verschiedenheit in der

Dicke dieser Fasern, manche sind bedeutend verdickt, während ein großer Teil, namentlich in der Nähe der Kapseln, ungemein dünn, selbst embryonär erscheint, namentlich die dünnen Fasern sind oft verkürzt, mit kolbigen oder zugespitzten Enden, manche derselben bilden an den Polen der Trichinenkapseln derbe, hyaline Anschwellungen oder sehnartige Ausbreitungen. Oft ist ein Teil der Muskelfasern sklerös oder fibrös entartet; viele derselben enden in unmittelbarer Nähe der Trichine mit einer kleinzelligen Wucherung oder mit einer riesenzellenartigen Verdickung mit knospenden reichlichen Kernen. In vielen solchen Fasern ist die Querstreifung unregelmäßig, wellig, sehr fein oder undeutlich. Ueberall ist das Bindegewebe zwischen den Muskelfasern ungemein verdickt, faserig, ödematös, mit sehr reichlichen erweiterten, geschlängelten Kapillaren. Die Trichinenkapseln sind oft mit reichlichem Granulationsgewebe umgeben, welches aus mononukleären, selten eosinen Zellen mit reichlichen Gefäßen und erweiterten Lymphräumen besteht; oft finden sich an den Polen der Kapseln zahlreiche gewundene Kapillaren, stellenweise erkennt man hier noch den konisch zugespitzten Rest der entsprechenden Muskelfasern, von zahlreichen Kernen umgeben. Die Kapseln selbst zeigen folgende Struktur: Die Polarenden bilden gewöhnlich hyaline, dunkelviolet gefärbte Knoten, die Peripherie der Kapsel ist ebenfalls violett. Hierauf folgt eine helle Schicht und darauf eine rundliche, sehr dicke, konzentrisch geschichtete, violette Kapsel, welche die spiralig eingerollte Trichine eng umschließt; zwischen Kapsel und Pol existiert noch eine granulirte, violette Masse. Interessant ist noch die Involution und Resorption der Kapsel. Man findet nämlich viel kleinere, ebenfalls länglich-elliptische Kapseln (*c'*) mit hyalinen Polen und von großen epithelioiden Zellen ausgekleidet, in deren Inneren sich ein Konvolut gewundener Kapillaren befindet, von beiden Polen gehen dann gefäßreiche Bindegewebsstränge ab.

In den Zungenmuskeln ist die Atrophie besser ausgesprochen. Das interstitielle und interfascikuläre Gewebe ist ödematös und zellreich. Viele der zahlreichen Kapseln enthalten keine Trichinen mehr, andere sind gut erhalten und zeigen deutlich die Struktur des Wurmes. Die Kapseln sind weniger langgestreckt, ihre polaren Fortsätze bestehen aus homogenen, dunkel gefärbten Strängen, wohl degenerierte Reste von Muskelfasern. In der Umgebung der Kapseln findet sich reichliches Granulationsgewebe mit größeren, zum Teil eosinophilen Zellen.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Filaire infectant le sang chez l'Agama Colonomum dans l'Ubangi.

Par J. Rodhain, Médecin de l'État Indépendant du Congo.

Avec 1 figure.

Au cours de recherches faites dans le but de découvrir des trypanosomes dans le sang de Sauriens, nous avons trouvé dans la circulation périphérique d'une variété d'*Agama Colonomum*, des embryons de filaires.

Sur 12 animaux que nous avons examinés, 4 étaient infectés de vers qui étaient parfois extrêmement nombreux dans le sang.

Dans les préparations à frais, la filaire embryonnaire se fait remarquer par sa courte taille. C'est un vermicule large et court se tortillant vivement sur lui même mais se déplaçant par moments assez rapidement sous le champ microscopique par des mouvements de reptation.

Le corps réfringent ne présente pas de tâches fixes. La coloration au Laveran met en évidence les granulations nucléaires et une gaine membraneuse entourante la colonne granuleuse.



Filaria Agamæ dans le sang.
(Kor. obj. 5. oc. 4. grossissem. 300.)

L'enveloppe qui sert de fourreau dépasse peu cette colonne en avant, mais s'amplifie en arrière en un sac pointu vide.

Les dimensions micrométriques de ces embryons sont en moyenne de 89μ pour la gaine la colonne granuleuse ne comptant que 66μ .

Près de l'extrémité céphalique arrondie, la largeur est de 4μ en arrière la gaine atteint au contraire 8μ de large.

Les formes parentales qui déversent ces filaires dans le sang de l'agama se retrouvent dans le tissu sous cutané de l'animal entre la peau et les muscles. Nous avons trouvé des paquets de vers entrelacés en dessous de la peau, dans l'aîne et dans les aisselles et en dessous du cou, de chaque coté en arrière de la machoire inférieure.

Les quelques individus que nous avons rapidement examinés étaient des vers femelles. Nous avons malheureusement perdu en cours de route ceux que nous rapportions en Europe pour en faire l'étude zoologique complète.

Nachdruck verboten.

Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte.

[Aus dem hygienischen Institute der deutschen Universität Prag (Vorstand: Prof. F. Hueppe).]

Von Prof. Dr. Oskar Ball und Dr. Edmund Weil.

(Mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

(Schluß.)

Bei Milzbrand bleiben die Erreger im Innern der immunen Tiere lebend und virulent, bei Schweineseuche und Hühnercholera vermehren sie sich in der Bauchhöhle von Meerschweinchen gelegentlich so stark, daß man den Tod erwarten könnte, während jedes Krankheitszeichen dauernd fehlt. Ob Citron über ähnliche Beobachtungen verfügt, sagt er nicht, führt aber ein mit künstlichem Serumaggressin von Schweinepest behandeltes Kaninchen an, das zuerst subkutan, 4 Monate später intravenös infiziert wurde. In dem Abscesse, der nach der ersten Impfung entstanden war, fanden sich noch lebende, virulente Bacillen. Dieses angeführte Versuchsprotokoll verstehen wir einfach nicht. Nach der Impfung entstand ein Infiltrat, das zu einem großen Absceß wurde, der nach ca. 2 Monaten „von selbst aufbricht“. Danach besteht nach

weiteren 2 und 3 Monaten „der Absceß unverändert“. Wir können das nur so verstehen, daß der aufgebrochene Absceß sich, etwa in der Umgebung des entstandenen Geschwürs, von neuem gebildet hat, d. h. daß die injizierten Bacillen in dem durch das künstliche Aggressin nicht eben hoch immunisierten Tiere ununterbrochen eine lokale Krankheit erzeugten und unterhielten. Wenn man bedenkt, daß das ebenfalls subkutan infizierte Kontrolltier erst nach 6 Tagen starb, so hat man Anlaß genug, einfach an eine sehr ungenügende Immunisierung zu denken, und Citron vergleicht sehr abweichende Befunde, wenn er diesen Versuch mit denen von Weil bei Hühnercholera in Parallele setzt, wo die kleinste Bacillenmenge binnen höchstens 24 Stunden bei beliebiger Infektion Kaninchen tötet. Daß das mit den Versuchen der Bacillenvermehrung in der Bauchhöhle von immunen Meerschweinchen einige Stunden nach der Infektion überhaupt keine Ähnlichkeit mehr hat, liegt auf der Hand.

Wie sich Wassermann und Citron mit der Tatsache, die man übrigens auch bei so exquisiter bakteriolytischer Immunität wie bei Typhus und selbst Cholera feststellen kann, abfinden, daß trotz Anwesenheit von Ambozeptoren und Komplementen Bacillen lange irgendwo im Körper leben bleiben können, ist schließlich ihre Sache. Nur ein Satz Citrons ist sicher unrichtig, nämlich, daß die im Serum auftretenden Immunkörper ein Index seien, der „uns beweist, daß der Organismus im Sinne der Immunisierung reagiert hat“. Sie sind höchstens ein Beweis dafür, daß der Körper auf die eingespritzte Bacillensubstanz reagiert hat, ob diese Reaktion als Immunitätsreaktion aufzufassen ist, ist noch lange nicht bewiesen.

Schon früher haben wir hervorgehoben, daß der Begriff der bakteriiden Immunität bei Citron in einer Weise „erläutert“ ist, daß wohl auch der Verf. selbst ihn nicht mehr definieren könnte.

Zum Schlusse noch die Bemerkung, daß wir die Aggressivität von Bakterien auf eine Art Sekretion seitens der Bakterien zurückgeführt haben, unter der weiteren Erklärung, daß man Sekretion bei Bakterien auch als Abgabe von Leibesteilchen ansprechen könne, wenn nur dadurch die Vitalität nicht leidet und die abgegebenen Stoffe eigenartig sind. Weiter haben wir gesagt: „Wenn das Aggressin ein Sekretionsprodukt der Bakterien ist, kann es ja im Bakterienleibe vorgebildet sein und man kann es durch intensive Eingriffe möglicherweise aus den Bakterien herausbekommen, wie man z. B. aus einer Drüse ihr Sekretionsprodukt auspressen kann“ und „es ist ... nicht unmöglich, daß das im Bakterienleibe vorhandene und im Tierkörper leicht abgegebene Aggressin auch extra corpus ... in geringer Menge gewonnen werden kann“. Diese Sätze halten wir vollständig aufrecht und sie geben die Möglichkeit zu, daß in den künstlichen Aggressinen, die Citron aus lebenden Bakterien gewinnt, ein Bruchteil echter Aggressivität enthalten sein kann. Aber sie ist durch so viele „seit langem bekannte“ Bakteriensubstanzen verdeckt, daß sie kaum je ihrer reinen Wirkung nach hätte erkannt werden können. Es ist aber möglich, daß auch diese geringen Mengen, im Immunisierungsprozeß zur Wirkung gelangend, antiaggressive Immunität erzeugen, die natürlich durch bakteriolytische Phänomene, wo diese sich überhaupt ausbilden können, verdeckt sein wird. Es ist daher möglich, daß eine längere Behandlung mit künstlichen Aggressinen auch einen Bruchteil antiaggressiver Immunität erzeugen kann, obwohl unsere eigenen Erfahrungen bei Milzbrand und Hühnercholera nicht eben er-

mutigend ausgefallen sind. Es ist z. B. möglich, daß das oben angeführte, mit Extrakten lebender Typhusbakterien behandelte Meerschweinchen eine gewisse Antiaggressivität aufwies; denn die schnelle Leukocytose trotz schwerer Infektion ist für diese ziemlich charakteristisch. Es ist ja in einer unserer ersten Publikationen bereits bemerkt worden, daß ein von Herrn Kollegen Kraus überlassenes Typhusserum „Edgar“¹⁾ mindestens in großen Dosen vielleicht antiaggressiv, nicht nur bakterizid wirkte. Antiaggressiv wirkt ja auch eine der ältesten Immunisierungsmethoden neben der antitoxischen, die vielleicht einzig wirksame, echte Immunisierung mit lebenden abgeschwächten Bacillen; nur hat man sie ihrem Wesen nach bisher nicht erkennen können.

Es beleuchtet den Einblick, den Wassermann und Citron in diese Verhältnisse getan haben, sehr scharf, daß sie in ihrer zum Teil vielleicht antiaggressiven Immunität nur das sehen, was bakterizid ist und nur das für Immunität halten. Denn erst seitdem Citron zur späten Erkenntnis gekommen ist, daß die Verwendung lebender Kulturen zur Gewinnung künstlicher Aggressine nötig sei, hat er sich dem wirklichen Sachverhalte genähert, aber ohne ihn, wie seine ganze Arbeit beweist, zu verstehen. Aber auch bei dieser Möglichkeit, eine Methode gefunden zu haben, die außerhalb des Tieres kleine Mengen sehr verunreinigter Aggressine (wenn dieser Ausdruck erlaubt ist) liefern kann, gebührt die Priorität nicht Wassermann und Citron. Wir haben bisher zu unserem großen Bedauern einen Vortrag Briegers: „Ueber Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera“ im Oktober 1905 übersehen, auf den wir noch in späteren Arbeiten über Aggressinimmunität bei Halbparasiten wegen seiner großen Wichtigkeit werden eingehen müssen und wo die Verwendung lebender Bacillen mehrfach durch eignen Druck sowie im Texte hervorgehoben ist. Damals waren aber die Aggressine für Wassermann und Citron noch gewöhnliche Bakteriensubstanzen, die Extrakte von Bassenge und Meyer wurden denen von Wassermann gleichgestellt, und auf unsere Hervorhebung des Zusammenhanges von Aggressivität und Vitalität ist Citron erst im Mai 1905, ohne uns zu nennen, eingegangen.

Einen kurzen Absatz der Arbeit Citrons, worin er die „Serumkrankheit“ oder die Ueberempfindlichkeit „erklärt“ und zwar ohne Schwierigkeit, verstehen entweder wir nicht, oder Citron hat die Arbeiten v. Pirquet und Schicks (15) nicht verstanden, ja er ahnt nicht einmal, welch großes und wichtiges und nicht weniger als leicht erklärliches Problem in der Ueberempfindlichkeit aufgerollt zu haben, das Verdienst der beiden Wiener Autoren dauernd bleiben wird. Dasselbe wird im hiesigen Institute andauernd studiert und Dr. Nakayama hat sehr wichtige Versuche darüber bereits in Druck gegeben. Wenn die Bemühungen v. Pirquet und Schicks, dann A. Wolffs um dieses Problem bisher nicht die Beachtung der Fachmänner gefunden haben, die sie verdienen (Gruber und A. Wolff sind Ausnahmen), so setzt das die Bedeutung des Problems, das später oder früher gebieterisch Lösung fordern wird, nicht herab: Mit wenigen Worten abtun und in den Zwang der Ehrlichschen Theorie sich einpressen lassen, wird es ebenso wenig als das Problem der Aggressivität, zu dem wahrscheinlich nahe Beziehungen bestehen. Das genauere Eingehen auf die Arbeit Citrons.

1) Dasselbe stammte von einem mit lebenden Typhusbacillen behandelten Pferde. Wir sind Herrn Kollegen Kraus für seine Bereitwilligung, mit der er uns nicht nur dieses, sondern auch andere Sera überließ, zu sehr großem Danke verpflichtet.

in welcher kaum ein größerer Satz unwiderlegt geblieben sein dürfte, überhebt uns, wie wir berechtigt zu sein glauben, für die Zukunft des Eingehens auf etwaige weitere Einwürfe, Aggressivität sei nur die Wirkung von gewöhnlichen Bakteriensubstanzen und Antiaggressivität im wesentlichen nichts als bakterizide Immunität; es sei denn, daß ganz neue Gesichtspunkte dafür vorgeführt werden könnten. Die Arbeit Citrons bildete für uns nur den Rahmen, in dem diese Darlegung erfolgen sollte, welche zusammen mit unseren sonstigen Veröffentlichungen genügt, unsererseits die Diskussion für abgeschlossen zu halten.

Denn die Aggressinlehre hat für die Zukunft wichtige Aufgaben noch zu erfüllen, deren drei hier angedeutet sein mögen. Die erste ist die bereits erwähnte, das Wesen der Aggressivität festzustellen, das durch die Definition: Abhaltung der Schutzkräfte des Organismus zwar gewiß richtig, aber unzureichend bestimmt ist.

Die zweite Aufgabe ist mehr praktischer Natur und betrifft die Erreichung echter Immunität gegen Halbparasiten. So sehr wir überzeugt sind, daß die Aggressinimmunität das Problem der Immunisierung gegen Parasiten im wesentlichen gelöst hat, wenn auch im einzelnen noch sehr viel zu tun bleibt, so sicher sind wir durch hundert Erfahrungen zur Erkenntnis gelangt, daß bei Halbparasiten durch Aggressinimmunisierung allein eine echte Immunität, d. h. eine solche, die sich gegen die entstehende Krankheit richtet, nicht zu erzielen ist. Bei diesen Mikroorganismen drängt sich das vergiftende Moment so deutlich hervor, daß es durch ein antitoxisches unbedingt paralyisiert werden muß. Das leistet aber die reine Aggressinimmunität nicht, und wenn Wassermann und Kolle in sozusagen naiver Freude über den Befund von Ambozeptoren, d. h. von Reaktionsprodukten gegen die eingeführte Bacillensubstanz, über ihre recht mäßigen Immunisationserfolge bei Meningokokken berichten, so hätten wir Gelegenheit gehabt, über weit schöner aussehende Immunisationen Mitteilung zu machen, wenn sie eben schon auf echte Immunität hinweisen würden. Der Weg, der zu dieser gegangen werden muß, ist schwierig, aber gerade im Interesse der Bekämpfung menschlicher Seuchen muß er eingeschlagen werden.

Denn es ist eine sehr auffallende Tatsache, daß fast alle Seuchenerreger des Menschen ganz ausgesprochene Halbparasiten sind. Es ist weiter bemerkenswert, daß sehr viele derselben häufig in Individuen, die gesund bleiben, gefunden werden, und zwar unter Umständen, die sich nicht anders als durch ihre wenigstens zeitweise Vermehrung im gesunden Menschen erklären lassen. Dazu kommt drittens, daß sehr viele menschliche Seuchenerreger sehr nahe Verwandte haben, die ein mehr oder weniger ausgesprochen saprophytisches Dasein führen. Diese drei Tatsachen zu vereinen, bildet die dritte, epidemiologische Aufgabe der Aggressivitätslehre.

Es verrät wenig Selbständigkeit, wenn man den in jeder Hinsicht wichtigen Befund von „Zwischenträgern“ wohl oder übel mit der Bakteriolyse und der Ehrlichschen Theorie in Zusammenhang bringen will, in die die Erklärung der Erscheinung nun einmal ebensowenig hineinpaßt wie ihre Existenz in die alte Forderung, es dürfe ein Krankheitserreger nur im Zusammenhange mit der entsprechenden Krankheit gefunden werden.

Wir sehen in den Zwischenträgern Individuen, in denen der Halbparasit auf die Gelegenheit wartet, hohe Aggressivität für den Menschen zu erlangen, sei es daß er dieselbe vor seiner Einwanderung verloren

hatte, sei es daß er dieselbe nicht ausüben kann. Hat er die Möglichkeit dazu, was beispielsweise durch einen Schnupfen bei einem Meningokokken-, durch einen Darmkatarrh bei einem Choleraträger geschehen kann, so ist der Zwischenträger ein Seuchenverbreiter geworden. Er kann dabei erkranken oder auch gesund bleiben. Denn wenn der noch nicht aggressive Seuchenerreger im Innern eines Menschen allmählich Aggressivität erlangt, so geschieht im Prinzip dasselbe, wie bei einem Schafe, dem nach Pasteur allmählich immer aggressivere Milzbrandbacillen einverleibt werden, oder das mit steigenden Dosen Milzbrandaggressins behandelt wird. Aber der infolge Aggressinimmunität (in diesem Falle auch Giftimmunität) unversehrt bleibende Mensch verbreitet die Erreger, deren Aggressivität jetzt zu groß geworden ist, um zu immunisieren, aber gerade genügt, um zu infizieren. Ein solcher Zwischenträger steht epidemiologisch auf der gleichen Stufe, wie ein aggressinimmunes Schaf oder Meerschweinchen, das die eingespritzten Parasiten des Milzbrandes oder der Hühnercholera ohne Schaden für sich als Saprophyten, aber zum möglichen Schaden seiner Mitgeschöpfe als Parasiten herumträgt.

Ein großer Teil der modernen Laboratoriumsarbeit wurde und wird darauf verwendet, möglichst scharfe Trennungen für Seuchenerreger und ihre anscheinend saprophytischen und nur diagnostisch bedeutungsvollen Verwandten aufzufinden. Verfolgt man aber, soweit dies wegen der tatsächlichen Unübersehbarkeit noch möglich ist, die betreffende Literatur, so wird man, wenn man nicht von vornherein Dogmatiker ist, nicht den Eindruck vollen Gelingens haben. Zu viele Schranken, die als sicher aufgerichtet wurden, haben sich als ungenügend erwiesen, wo eine neue hergestellt wird, fällt dafür eine ältere. Die von Salus ermittelte Tatsache des Vikariierens der Typhus- und Coli-Aggressivität, wozu eine neuere ähnliche, nicht minder bedeutungsvolle Beobachtung Erbens bei Kapselbacillen kommt, gibt wohl zu denken. Berücksichtigt man ferner die ja sicher noch nicht geklärten, aber doch festgestellten Beziehungen zwischen menschlichen und tierischen Halbparasiten (Typhus, Paratyphus, Schweinepest, Mäusetyphus), so entsteht selbst die Frage, ob es nicht auch tierische Zwischenwirte geben könne, in denen möglicherweise eine für den Menschen bedeutungsvolle Aggressivitätsänderung von Bakterien erfolgen könne. Das sind einige jener Fragen, für welche die Aggressinlehre mit ihrem Grundsatz der Bedeutung, aber auch der Variabilität der Aggressivität, die Beantwortungsmöglichkeit eröffnet. Daß dabei die größte Vorsicht und die strengste Kritik beachtet werden und jede Uebereilung vermieden werden muß, liegt bei den leicht ersichtlichen Konsequenzen auf der Hand.

Im Grunde bildet eine solche Untersuchung nur eine Folgerung der Anschauungen, die Hueppe über das Zustandekommen der Infektion und weiter auch der Epidemie seit jeher vertreten hat. Wenn die Tatsache des Befundes sich vermehrender Seuchenerreger im gesunden Menschen nicht allein für sich beweist, daß der Bacillus nicht der einzige, wenn auch ein unentbehrlicher Faktor beim Zustandekommen der Infektion ist, so wäre schwer zu sagen, was man noch für Beweise verlangt. Der andere Faktor ist die individuelle Disposition. Man hat ihm mehrfach vorgeworfen, daß er nichts als ein Begriff sei, bei dem sich wenig denken lasse, hat aber vergessen, daß solche Begriffe doch nicht aufs Geratewohl erfunden werden, sondern nur ein Ausdruck sind für einen tatsächlichen Grund, den man nur augenblicklich noch nicht genau

definieren kann. In der Beurteilung der Aggressivität des Bacillus, die sich in verschiedenen „disponierten“ Wesen verschieden äußern kann, ist ein wichtiger Anhaltspunkt für die experimentelle Inangriffnahme der Disposition gefunden.

Nachsatz. Nach Abschluß des Manuskriptes erschienen 2 Arbeiten über den Gegenstand des obigen Aufsatzes, welche eine kurze Besprechung verlangen. In der ersten teilt Citron (Zeitschr. f. Hyg. Bd. LIII. p. 515) seine Erfahrungen über Immunisierung mit Schweinepestexsudaten und Extrakten mit. Die Erfolge sind durchaus nur als mäßige zu bezeichnen und Citron sieht darin, daß die Immunisierung mit Aggressinen ziemlich ebendort versagt, wie die mit Extrakten einen neuen Beweis für die Identität beider. Wir können darauf nur erwidern, daß die Resultate, die Prettnier bei der Immunisation mit Schweinepestaggressinen erhalten hat, so wesentlich bessere sind, daß bereits an eine aktive und passive Immunisierung für die Praxis gedacht werden kann. Citron hat in seiner Arbeit gezeigt, was sich mit Extrakten erreichen läßt; daß er bei Verwendung von Aggressinen nicht noch bessere Resultate hatte, liegt an seinem schon oben bemerkten Fehler, daß er Exsudat gleich Aggressin setzt, während wir sehr wohl wissen, daß mindestens bei Halbparasiten durchaus nicht jedes Exsudat auch schon aggressiv ist und daß die erlangte Immunität von dem aggressiven Werte abhängt, übrigens wieder ein Unterschied gegen die Extrakte, welcher in der Inauguraldissertation von Titze mit Recht berücksichtigt wird. Titze (16) konnte, genau so wie wir, gegen Hühnercholera mit Aggressin alle Tiere immunisieren und schützende Sera erhalten, während Extrakte wirkungslos waren. Bei Schweineseuche und Schweinepest wirkten auch Extrakte, obwohl die Aggressinimmunisierung überlegen war. Zu unserer Behauptung, daß diese Immunität im wesentlichen bakterizid, nicht antiaggressiv sei, liefert Titze einen sehr wertvollen Beweis, indem er eine solche Immunität nicht nur mit Schüttelextrakten, sondern auch mit Conradischen Autolysaten erhielt, bei deren Herstellung wohl das Leben der Bakterien nicht besonders geschont wird. Für die bakterizide Natur der Citronschen Schweinepestimmunität liefert Citron selbst durch den Pfeifferschen Versuch den am meisten maßgebenden Nachweis; daß er auch mit Aggressinen diesen erhielt, liegt daran, daß er die Beschaffenheit der aggressiven Exsudate nicht berücksichtigt hat und daß diese zum Teil wirklich Extrakte ohne eigene Aggressivität waren, wobei übrigens auch auf die Verhältnisse der Choleraimmunität hingewiesen sei.

Das ganze Thema der Schweinepest und auch der Schweineseuche gehört in das Gebiet der Halbparasitenimmunität, zu dessen Bewältigung, wie bereits betont, noch Arbeit nötig ist.

Es sei jedoch bemerkt, daß die Citronschen Versuche, wie mehrfache Bemerkungen im Texte, eine so unsichere Wirkung des von Citron verwendeten Suipestiferstammes erkennen lassen, daß wir eine solche Kultur schwerlich zu Versuchen benutzt hätten.

Was die Versuche Citrons betrifft, nach denen ausgelaugte Bakterien nicht mehr immunisieren und auch sonst verändert sind, so erscheint uns das ziemlich selbstverständlich, da wir wissen, daß solche Bakterien nicht nur tot, sondern auch morphologisch hochgradig verändert sind. Was das für die Aggressine etwa bedeuten könnte, sehen

wir nicht ein: Tierische Bacillen, das läßt sich überall leicht zeigen, sind nichts weniger als ausgelaut.

Die günstigeren Resultate der Methode von Wassermann, Ostertag und Citron verstehen wir sehr gut. Sie ist für uns nichts anderes als eine modifizierte Pasteursche Immunisierung, vergleichbar der v. Behringschen Bovovaccination, d. h. es werden durch einen geeigneten Tierkörper abgeschwächte lebende Kulturen verwendet. Die Pasteursche Immunität halten wir für die einzige echte, aber sie ist nichts anderes als Aggressinimmunität. Der dabei „nicht hohe Gehalt an Antikörpern“ beleuchtet den Wert derselben sehr scharf.

Literatur.

- 1) Citron, J., Ueber natürliche und künstliche Aggressine. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. Heft 2.)
- 2) Wassermann u. Citron, Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriffstoffen im lebenden Organismus. (Dtsche med. Wochenschr. 1905. No. 28.)
- 3) Citron, J., Ueber Immunisierung mit Exsudaten und Bakterienextrakten. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XL. p. 153.)
- 4) — —, Die Immunisierung gegen Schweineseuche mit Hilfe von Bakterienextrakten. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. LII. No. 2.)
- 5) Bail, O., Beziehungen zwischen Aggressivität und Leibessubstanz von Bakterien. (Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 39 u. 40.)
- 6) Pfeiffer u. Friedberger, Dtsche med. Wochenschr. 1905. No. 1 u. 29.
- 7) Salus, G., im Drucke der Münch. med. Wochenschr.
- 8) Weil, E., Die schützenden Eigenschaften des Blutes aggressinimmuner Hühner-choleratiere. (Arch. f. Hyg. Bd. LIV. p. 149.)
- 9) — —, Ueber Aggressinimmunisierung von Schweinen gegen Schweineseuche. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. Heft 1.)
- 10) Bail, O. u. Weil, E., Unterschiede zwischen aggressiven Exsudaten und Bakterienextrakten. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XL. 1906. Heft 3.)
- 11) Bail, O., Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität. (Arch. f. Hyg. Bd. LII.)
- 12) Gruber u. Futaki, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 1.
- 13) Bail, O. u. Weil, E., Wien. klin. Wochenschr. 1906. No. 9.
- 14) Weil, E. u. Nakayama, H., Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 3.
- 15) v. Pirquet u. Schick, Mehrere Aufsätze; zusammengefaßt in der Monographie: Die Serumkrankheit. Wien 1905.
- 16) Titze, Ausführliches Autoreferat in Zeitschr. f. Hyg. d. Haustiere. Bd. I. Heft 4 u. 5.

Nachdruck verboten.

Ueber die Hämolyse durch Galle und die Gewinnung von die Gallenhämolyse hemmendem Serum.

[Aus der med. Klinik der Universität Würzburg, Direktor: Geheimrat
Prof. Dr. v. Leube.]

Von Dr. **H. Lüdke**, Assistent der med. Klinik.

(Schluß.)

Versuch V. Kaninchen No. 72. Grau, weiblich, 1800 g.

Blutbefund: 4 760 000 E.; 13 600 L.; 55 Proz. Hgb. Erhält am 15. Febr. 06 2 ccm Ochsgalle, die im Verhältnis 1:4 mit phys. Kochsalzlösung verdünnt ist, intravenös injiziert. Am 16. Febr.: 4 116 000 E.; 6800 L.; 55—60 Proz. Hgb. 1700 g. Das injizierte Ohr ist leicht ödematös geschwellt. Am 17. Febr.: 4 520 000 E.; 8000 L.; 50 Proz. Hgb. 1720 g. Am 18. Febr.: 4 800 000 E.; 7200 L.; 50 Proz. Hgb. 1700 g.

Versuch VI. Kaninchen No. 76. Grauschwarz, weiblich, 1200 g. Blutbefund: 6 312 000 E.; 5400 L.; 60 Proz. Hgb. Erhält am 30. März 05 2 ccm Hammelgalle (im Verhältnis 1:3 mit phys. Kochsalzlösung verdünnt) intravenös. Am 31. März: 1270 g; 5 452 000 E.; 10 000 L.; 60—55 Proz. Hgb. Am 1. April: 1320 g; 5 504 000 E.; 15 800 L.; 55—50 Proz. Hgb. Das injizierte Ohr ist etwas teigig geschwellt. Am 2. April: 1300 g; 6 112 000 E.; 11 600 L.; 55—50 Proz. Hgb. Am 3. April: 1300 g; 6 192 000 E.; 16 800 L.; 60—65 Proz. Hgb. Ohr nur noch gering geschwellt. Am 4. April: 2 ccm Hammelgalle (im Verhältnis 1:3 mit phys. Kochsalzlösung verdünnt) injiziert. Am 5. April: 1300 g; 5 264 000 E.; 11 600 L.; 55—50 Proz. Hgb. Das Ohr ist nur geringfügig geschwellt. Am 6. April: 1400 g; 4 848 000 E.; 8000 L.; 60 Proz. Hgb. Am 7. April: 1385 g; 5 304 000 E.; 7200 L.; 60 Proz. Hgb. Ohr ist nicht mehr geschwellt.

Aus weiteren Versuchen ging hervor, daß Kaninchen einmalige Injektionen von 4—6 ccm Hammel- wie Ochsen-galle gut vertrugen; leider stellten sich die für Blutkörperchen-zählungen störenden ödematösen Schwellungen an der Injektionsstelle gewöhnlich ein. Einmalige intravenöse Injektionen von größeren Dosen, es wurden in 4 Fällen 10 bis 15 ccm Ochsen- wie Hammelgalle gegeben, wurden dagegen außerordentlich schlecht vertragen, dreimal trat nach einer Injektion von ca. 12 ccm Hammelgalle der Exitus auf; nach einer einmaligen, intravenösen Einspritzung von 15 ccm Ochsen-galle traten schwere Krankheitserscheinungen ein, Erbrechen, Durchfälle, starke Mattigkeit; das Tier erholte sich jedoch bald hierauf. Die Erscheinungen, die nach intravenösen Injektionen von Galle bei Kaninchen auftraten, glichen im allgemeinen den nach Injektionen von taurocholsaurem Natrium folgenden Symptomen.

Taurocholsaures Natrium, das in Mengen von 0,8 bis höchstens 1,0 g mittelkräftigen, etwa 2000 g schweren Kaninchen intravenös einverleibt wurde, hatte in der größten Mehrzahl der Versuche den Tod der Tiere zur Folge. Nach Feltz und Ritter wie Rywosch scheint taurocholsaures Natrium größere Giftigkeit wie glykocholsaures Natrium zu besitzen; Kaninchen scheinen nach Rywosch schon durch kleinere Dosen getötet zu werden als Hunde.

Im Urin der mit taurocholsaurem Natrium injizierten Kaninchen wurden nur Spuren von Albumen, keine Cylinder nachgewiesen; in einigen, letalen Fällen wurde blutiger Harn ausgeschieden. Gallenfarbstoff wurde nur bei einem Hunde, der 2,5 g taurocholsaures Natrium pro Kilogramm Körpergewicht erhalten hatte, nachgewiesen, Cylinder fehlten auch in diesem Fall, Spuren von Albumen waren vorhanden. Der Exitus der mit letalen Dosen von taurocholsaurem Natrium injizierten Tiere erfolgte unter den Erscheinungen von Mattigkeit, Fraßunlust, Erbrechen; in rapid verlaufenen Fällen war erschwertes und verlangsamtes Atmen, event. gar ein komatöser Zustand ante exitum zu konstatieren. Herabsetzung der Körpertemperatur war nur in den zum Tode führenden Fällen zu beobachten; bei geringen Giftdosen trat bisweilen eine geringfügigere Temperaturerhöhung in Erscheinung. Gewichtsabnahmen erfolgten infolge der Appetitlosigkeit nur in den letal verlaufenen Fällen, nach mittleren und geringeren Dosen waren Gewichtsverluste nicht zu konstatieren.

Nach unseren vorliegenden Untersuchungen fanden wir bei mittleren und niederen Gaben von Galle eine geringe Herabsetzung der Zahlenwerte

der roten Blutkörperchen, die um eine Abnahme von 3—500 000 schwankte; in einem Falle einer intravenösen Injektion von 4 ccm Ochsen-galle wurde eine Abnahme von etwa $1\frac{1}{2}$ Mill. Erythrocyten beobachtet. Nach einigen Tagen pflegten sich die früheren Werte wieder einzustellen. Injektionen von 2 ccm Galle, die mit phys. Kochsalzlösung zur Vermeidung stärkerer ödematöser Schwellungen an der Einstichstelle verdünnt war, brachten nur geringgradige Schwankungen in den Zahlenwerten der roten Blutkörperchen hervor. Wurden innerhalb einer Woche 2 Injektionen kleiner Mengen von Ochsen-galle ausgeführt, so trat nach der ersten Injektion eine nur geringe Abnahme der Erythrocyten ein, nach der zweiten Einspritzung dagegen eine Herabsetzung um 1 Mill., nachdem zuvor die alten Werte erreicht waren.

Eine Zunahme der Leukocytenzahlwerte — die Blutentnahme wurde in jedem Falle an dem nicht ödematös angelaufenen Ohr unternommen — war in fast allen Fällen in nicht beträchtlichem Grade zu konstatieren; der Hämoglobingehalt sank etwa entsprechend der Abnahme der Erythrocytenzahlwerte um 5—15 Proz.

Ähnliche Resultate, die den vorigen Angaben im wesentlichen entsprachen, wurden bei intravenösen Injektionen geringerer Mengen von taurocholsaurem Natrium bei Kaninchen erhalten.

Unsere hauptsächlichsten Untersuchungen richteten sich auf die Gewinnung antihämolytischer Sera durch Galleinjektionen bei Tieren. Wir sahen, daß gewissen Serumarten, besonders dem Ochsen-serum, eine stärkere antihämolytische Funktion zukam, die sich nicht nur auf die Lösung heterogener Blutkörperchen, sondern auch auf die Blutkörperchen der eigenen Species erstreckte. Von anderen Serumsorten, die wir vorläufig in den Kreis unserer Untersuchungen zogen, erwies sich uns Hammel-serum in gewissem Grade als antihämolytisch. Es lag daher der Versuch nahe, durch wiederholte Injektionen von Galle bei Tieren die in stärkerem oder schwächerem Grade bereits vorhandene antihämolytische Fähigkeit des Serums zu steigern. Wir wissen ferner, daß der Uebertritt von Galle in die Gewebsflüssigkeiten unter pathologischen Zuständen keine nennenswerte Zerstörung von roten Blutkörperchen zur Folge hat. Unsere Versuche, durch Injektionen von Galle oder taurocholsaurem Natrium eine stärkere Vernichtung von Erythrocyten zu erzielen, führten zu dem Ergebnis, daß diese Schädigungen roter Blutkörperchen auch auf eingeführte größere Quantitäten von Galle nur geringfügiger Natur sind und, wenn stärkere Abnahme der Erythrocytenzahlen eintreten, innerhalb weniger Tage die normalen Zahlenwerte wieder erreicht wurden. Daß im menschlichen Blut bei hochgradigen Ikterusformen keine erheblicheren Veränderungen der Erythrocytenzahlen, wie uns verschiedene Fälle lehrten, konstatiert werden konnten, ist vielleicht auf die geringen Mengen von gallensauren Salzen im Blut auch bei Fällen von hochgradigem Ikterus zurückzuführen; immerhin blieb jedoch noch die Möglichkeit, daß das Serum selbst antihämolytische Funktionen entfalten konnte.

Wir haben unsere Versuche zunächst an Kaninchen, die mit Ochsen-resp. Hammelgalle injiziert wurden, angestellt. Andere Versuche beschäftigten sich mit der Gewinnung antihämolytischer Sera durch Injektionen von taurocholsaurem Natrium. Endlich wurde, in Anlehnung an die Untersuchungen von Ruffer und Crendiropoulo versucht, durch Injektionen der hämolytisch wirksamen Substanzen in der Ochsen-galle antihämolytisch wirksame Sera zu erhalten.

Versuch I. Ein weiß-schwarzes, weibliches, mittelkräftiges, 1850 g schweres Kaninchen erhält am 7. Jan. 06 2 ccm Ochsen-galle (im Verhältnis 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt) intravenös.

Vor der Injektion lösten 0,8 und 0,5 ccm des Kaninchenserums 1 ccm einer 5-proz. Ochsenblutaufschwemmung nicht auf; 1 ccm des Kaninchenserums hemmte die Lösung von Ochsenblut durch 0,8 ccm Ochsen-galle nicht.

15. Jan. 06. Gewicht: 1800 g. 4 760 000 Erythrocyten; 13 600 Leuko-cyten; 55 Proz. Hämoglobin. Das Kaninchen erhält wieder 2 ccm verdünnter Ochsen-galle intravenös.

16. Jan. 06. Gewicht: 1700 g. 4 116 000 E.; 6800 L.; 55 Proz. Hgb. Das injizierte Ohr ist stärker ödematös geschwellt.

17. Jan. 06. Gewicht: 1730 g. 4 520 000 E.; 12 600 L.; 50 Proz. Hgb.

18. Jan. 06. Gewicht: 1780 g. 4 800 000 E.; 10 000 L.; 55 bis 50 Proz. Hgb.

19. Jan. 06. Gewicht: 1765 g. 4 670 000 E.; 8000 L.; 55 Proz. Hgb. Das injizierte Ohr ist fast völlig abgeschwollen.

22. Jan. 06. Gewicht: 1800 g. Intravenöse Injektion von 4 ccm verdünnter Ochsen-galle.

1. Febr. 06. Gewicht: 1910 g. 3 ccm Ochsen-galle intravenös injiziert. 0,8, 0,5 und 0,3 ccm des Kaninchenserums lösen 1 ccm 5-proz. Ochsenblutkörperchenaufschwemmung nicht auf. Die sonst fast in jedem Falle einer Einspritzung von frischer, reiner Ochsen-galle beobachtete ödematöse Schwellung des Ohres war nach den 3 letzten Injektionen kaum deutlich ausgeprägt.

7. Febr. 06. Gewicht: 1900 g. 4 520 000 E.; 7200 L.; 60 Proz. Hgb. Intravenöse Injektion von 4 ccm Ochsen-galle (im Verhältnis 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt).

8. Febr. 06. Gewicht: 1950 g. 4 500 000 E.; 6400 L.; 55 bis 60 Proz. Hgb.

9. Febr. 06. Gewicht: 1910 g. 4 380 000 E.; 7000 L.; 55 Proz. Hgb.

10. Febr. 06. Gewicht: 1970 g. 4 760 000 E.; 10 000 L.; 55 Proz. Hgb. Das anfangs geringgradig angelaufene Ohr ist abgeschwollen. Ochsen-blut wird durch das Kaninchenserum nicht aufgelöst.

14. Febr. 06. Gewicht: 1930 g. 1 1/2 ccm verdünnter Ochsen-galle intravenös injiziert.

Bisher waren 6 intravenöse Injektionen von frischer, filtrierter und im Verhältnis 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnter Ochsen-galle vorgenommen worden. Insgesamt waren im Verlauf von 5 Wochen 16 1/2 ccm Ochsen-galle eingespritzt. Irgendwelche krankhafte Störungen waren nicht beobachtet worden; der Urin stets frei von Gallenfarbstoff, Eiweiß und Zucker. Das Gewicht des Tieres hatte um 100—150 g zugenommen. Lokal waren meist unerhebliche, im Verlauf weniger Tage verschwindende ödematöse Schwellungen an der Injektionsstelle aufgetreten. Nach der 6. Injektion wurde dem Kaninchen Blut zur Serum-gewinnung entzogen und das Serum auf seine hämolytische wie anti-hämolytische Fähigkeit geprüft.

Kaninchenserum	Blutkörperchen	Lösung bei 37° C in 2 Stunden
0,8 ccm	} 1 ccm 5-proz. Ochsenblut	0
0,5 "		0
0,3 "		0
0,1 "		0

Ochsengalle	Blutkörperchen	Inaktiviertes Kaninchenserum	Lösung bei 37° C in 2 Stunden
0,8 ccm	} 1 ccm 5-proz. Ochsensblut	0,8 ccm	vollständig
0,8 "		0,5 "	"
0,8 "		0,3 "	"
0,8 "		0,1 "	"
0,8 "		—	"

Das mit wiederholten Galleinjektionen behandelte Kaninchen hatte danach keine auf Ochsensblut wirkende hämolytische Fähigkeit erhalten; ebenso wenig war das Kaninchenserum im stande, in wechselnden Mengen einer gleichbleibenden, Ochsensblut lösenden Quantität von Ochsengalle zugesetzt, diese Hämolyse aufzuheben.

Versuch II. Ein graues, weibliches Kaninchen von 2050 g Gewicht erhält am 19. Dez. 05 3 ccm frischer Ochsengalle (im Verhältnis 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt) intravenös.

Vor der Injektion lösten 0,7 und 0,5 ccm des Kaninchensersums 1 ccm einer 5-proz. Ochsensblutaufschwemmung nicht auf; antihämolytische Fähigkeiten waren im Serum ebenfalls nicht nachzuweisen.

Am 22. Dez. 05 wieder 3 ccm verdünnter Ochsengalle intravenös injiziert. Gewicht 2175 g. Am 28. Dez. 05 2 ccm verdünnter Ochsengalle intravenös; am 3. Jan. 06 4 ccm Ochsengalle. Gewicht 2090 g. Die 5. Injektion erfolge am 10. Jan. 06: 3 ccm verdünnter Galle wurden intravenös injiziert. Gewicht 2180 g. Krankheitserscheinungen wurden, abgesehen von der nach jeder Einspritzung auftretenden Anschwellung an der Injektionsstelle, nicht beobachtet. Der Urin war stets frei von Eiweiß und Gallenfarbstoff. Am 12. Jan. 06 wurde eine größere Menge Blut zwecks Serumgewinnung entnommen.

Aktives Kaninchenserum	Blutkörperchen	Lösung bei 37° C in 2 Stunden
0,8 ccm	} 1 ccm 5-proz. Ochsensblut	0
0,5 "		0
0,3 "		0
0,1 "		0

Ochsengalle	Inaktiviertes Kaninchenserum	Blutkörperchen	Lösung bei 37° C in 2 Stunden
0,8 ccm	0,8 ccm	} 1 ccm 5-proz. Ochsensblut	Spur
0,8 "	0,5 "		stärker
0,8 "	0,3 "		vollständig
0,8 "	0,1 "		"
0,8 "	—		"

Inaktiviertes Normalkaninchenserum, das zur Kontrolle verwendet wurde, hob die Lösung durch Ochsengalle auch bei 1 ccm Zusatz nicht auf. Eine Abstoßung hämolytischer Ambozeptoren war nach diesem Versuch auf wiederholte Galleinjektionen nicht erfolgt, dagegen hatte das Kaninchenserum eine stärkere antihämolytische Fähigkeit gewonnen, indem bei Zusatz von 0,8 und 0,5 ccm Serum die Lösung der Ochsensblutkörperchen durch 0,8 ccm Ochsengalle stärker gehemmt wurde. Diese antihämolytische Fähigkeit büßte das Kaninchenserum jedoch bereits 9 Tage, nachdem eine neue Blutentziehung gemacht war, wieder ein; nach dieser Zeit wurde die Lösung der Ochsensblutkörperchen durch Galle auch durch Zusatz von 1 ccm Serum nicht gehemmt.

Versuch III. Ein graurotes, weibliches, 1700 g schweres Kaninchen erhält intravenös 4 ccm frischer, verdünnter Ochsen-galle am 10. Febr. 06.

Vor der Einspritzung lösten 0,8 ccm des Kaninchenserums 1 ccm einer 5-proz. Ochsenblutaufschwemmung nicht auf; ebensowenig besaß das Kaninchenserum antihämolytische Fähigkeit gegenüber der Lösung von Ochsenblut durch Ochsen-galle.

Am 16. Febr. intravenöse Injektion von 2 ccm verdünnter Ochsen-galle. Gewicht 1760 g. Am 23. Febr. wieder 2 ccm Galle intravenös eingespritzt; am 1. März 3 ccm. Das Gewicht betrug jetzt 1810 g. Die 5. Injektion wurde am 7. März mit 4 ccm verdünnter Ochsen-galle unternommen. Am 14. März 1 ccm Galle injiziert; am 20. März 2 ccm verdünnter Galle. Am 28. März 2 ccm intravenös injiziert. Das Gewicht war auf 2100 g gestiegen. Am 30. März ergab die Serumprüfung keine Hämolyse des Ochsenblutes, und nur große Serum-quantitäten vermochten die Lösung von Ochsenblut-körperchen durch Ochsen-galle hintanzuhalten. Wir führen zum Exempel folgende Tabelle an:

Ochsen-galle	Inaktiviertes Serum	Blutkörperchen	Lösung nach 2 Stdn. bei 37° C
0,8 ccm	0,7 ccm	{ 1 ccm 5-proz. Ochsenblut	0
0,8 "	0,5 "		0
0,8 "	0,3 "		vollständig
0,8 "	0,1 "		"
0,8 "	—		"
0,8 ccm	0,7 ccm	{ 1 ccm 5-proz. Ochsenblut	vollständig
0,8 "	0,5 "		"
0,8 "	0,3 "		"
0,8 "	0,1 "		"
0,8 "	—		"

Am 4. April erfolgt eine neue Injektion von 2 ccm frischer, filtrierter Ochsen-galle intravenös. Das Gewicht des Kaninchens betrug 1970 g. Am 12. April wieder 1 ccm, am 19. April 2 ccm Ochsen-galle injiziert. Mit dieser 11. Einspritzung wurde der Versuch abgeschlossen. Während dieser fast 10 Wochen dauernden Zeit hatte das Tier um 250 g zugenommen; Krankheitserscheinungen waren nach den einzelnen Injektionen nicht wahrzunehmen, abgesehen von den fast stets auftretenden lokalen ödematösen Schwellungen an der Injektionsstelle.

18 Tage nach der letzten Injektion wurde dem Kaninchen zwecks Serumergewinnung wieder eine größere Serummenge entzogen. Die hemmende Wirkung, die das Serum vorher auf die Lösung von Ochsenblut durch Ochsen-galle ausgeübt hatte, war jetzt vollständig verschwunden.

Ochsen-galle	Serum	Blutkörperchen	Lösung nach 2 Stdn. bei 37° C
0,8 ccm	0,8 ccm	{ 1 ccm 5-proz. Ochsenblut	fast vollständig
0,8 "	0,5 "		vollständig
0,8 "	0,3 "		"
0,8 "	0,1 "		"
0,8 "	—		—
0,8 ccm	0,8 ccm	{ 1 ccm 5-proz. Ochsenblut	fast vollständig
0,8 "	0,5 "		vollständig
0,8 "	0,3 "		"
0,8 "	0,1 "		"
0,8 "	—		"

In zwei weiteren Fällen von wiederholten Ochsen Galleninjektionen bei Kaninchen wurden die gleichen Resultate erzielt: Wenige Tage nach der letzten Einspritzung vermochte ein Zusatz größerer Serumdosen die Hämolyse des Ochsenblutes durch Ochsen Galle zu hemmen. Ebenso wurde die Hämolyse von Ochsenblut durch Hammelgalle durch Zusatz von 0,8 und 0,5 ccm Kaninchenserum gehemmt. Diese hemmende Eigenschaft büßte das Kaninchenserum jedoch bald ein; nach frühestens 8—10 Tagen war zwischen der Wirkung zugesetzten Normalkaninchensersums und Gallekaninchensersums kein Unterschied wahrzunehmen. In einem einzigen Falle glückte es uns, nach 4 intravenösen Injektionen von insgesamt 11 ccm frischer, filtrierter Ochsen Galle ein schwach wirksames hämolytisches Serum zu erhalten; 0,8 ccm des Kaninchensersums waren noch im stande, 1 ccm einer 5-proz. Ochsenblutaufschwemmung fast vollständig zur Lösung zu bringen. Antihämolytische Fähigkeit besaß dies Serum dagegen nicht. In diesem Fall schien die Annahme denkbar, daß durch in der Galle enthaltene Rezeptoren der roten Blutkörperchen eine schwache Hämolysinbildung angeregt wurde. Unter unseren sämtlichen mit reiner Ochsen- wie Hammelgalle injizierten Tieren haben wir diese von Ruffer und Crendiropoulo bei zwei mit Ochsen Galle eingespritzten Kaninchen beobachtete Erscheinung nicht wieder konstatieren können. Bei zwei weiteren Kaninchen wurden Injektionen mit frischer, filtrierter Hammelgalle vorgenommen und das gewonnene Kaninchenserum auf antihämolytische Fähigkeiten geprüft.

Graues, weibliches, 1550 g schweres Kaninchen erhält am 5. Febr. 06 1 ccm frischer Hammelgalle (im Verhältnis 1:3 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt) intravenös. Am 12. Febr. werden 2 ccm verdünnter Hammelgalle injiziert, das Gewicht betrug 1650 g. Am 23. Febr. werden wieder 2 ccm Galle intravenös eingespritzt; am 1. März 2 ccm Hammelgalle injiziert. Das Gewicht war wieder ungefähr auf den anfänglichen Wert, auf 1570 g, gesunken. Nach der 4. Injektion wurde das Tier getötet. Das aktive Serum des Kaninchens löste, wie vor den Injektionen, auch in größten Zusatzdosen Hammelblut nicht auf. Dagegen war eine gewisse antihämolytische Wirkung des inaktivierten Kaninchensersums auf die Lösung der Hammelblutkörperchen durch Hammelgalle unverkennbar.

Hammelgalle	Serum	Blutkörperchen	Lösung nach 2 Stdn. bei 37° C
0,8 ccm	0,8 ccm	{ 1 ccm 5-proz. Hammelblut	0
0,8 "	0,5 "		0
0,8 "	0,3 "		0
0,8 "	0,1 "		Spur
0,8 "	—		vollständig
0,8 ccm	0,8 ccm	{ 1 ccm 5-proz. Hammelblut	0
0,8 "	0,5 "		0
0,8 "	0,3 "		sehr stark
0,8 "	0,1 "		vollständig

Eine geringfügige Hemmung durch Zusatz von inaktiviertem Serum des mit Hammelgalle vorbehandelten Tieres trat auch bei der Lösung von Hammelblutkörperchen durch 7-proz. Lösung von Natrium taurocholicum ein.

In einem weiteren Tierversuch wurde ein ähnliches Resultat erhalten; von einem innerhalb von 6 Wochen mit 7 Injektionen von je

2 ccm verdünnter Hammelgalle behandelten Kaninchen wurde ein Serum gewonnen, das in Mengen von 0,8 und 0,5 ccm die Lösung von Hammelblut durch je 0,8 ccm Hammelgalle aufhielt; während normales Kaninchenserum bei 0,8 ccm Zusatz nur unvollständige Lösung zu stande kommen ließ.

In einem weiteren Falle wurde ein Hund mittels subkutaner Injektion einer 10-proz. Lösung von Natrium taurocholicum vorbehandelt.

Kleiner, grauweißer, männlicher Spitz. 1960 g Gewicht. 3952 000 Erythrocyten; 10 400 Leukocyten; 55—50 Proz. Hämoglobin. Erhält am 10. April 06 2 ccm einer 10-proz. Lösung von taurocholsaurem Natrium subkutan. 11. April: 4 036 000 E.; 8800 L.; 40—45 Proz. Hgb. 12. April: 4 012 000 E.; 7200 L.; 50 Proz. Hgb. 17. April: Gewicht 2510 g. 4 076 000 E.; 10 400 L.; 55—50 Hgb. Das Tier erhält 1 g Natrium taurocholicum in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung subkutan. 19. April: 2500 g Gewicht. 4 148 000 E.; 17 600 L.; 55 Proz. Hgb. Dieselbe Injektion von 1 g Natrium taurocholicum. 20. April: 2560 g. 4 420 000 E.; 32 000 L.; 45—50 Proz. Hgb. An der Injektionsstelle hat sich ein Absceß gebildet, so daß weitere Zählungen unterlassen wurden. Injektion von 1 g Natrium taurocholicum in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Am 23. April wurden 2 g Natrium taurocholicum in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung subkutan eingespritzt. Am 25. April wieder dieselbe Dosis; ebenso am 26. April. Das Gewicht hat infolge der Absceßbildung um 220 g abgenommen. Ikterus war bisher nicht aufgetreten. Am 4. Mai, 7. Mai, 10. Mai und 15. Mai wurden noch je 5 ccm einer 10-proz. Lösung von Natrium taurocholicum subkutan injiziert. Am 12. Mai wurde eine größere Menge Blutes zwecks Serumgewinnung entnommen. Die Lösung von Hundebutkörperchen durch 0,8 ccm Hundegalle wurde durch Zusatz von 0,8 und 0,5 ccm inaktiviertem Serum des mit taurocholsaurem Natrium behandelten Hundes gehemmt, während inaktiviertes Normalhundenserum bei 0,8 ccm Zusatz nur unvollständige Lösung erkennen ließ. Ebenso wurde die Lösung von Hundebut durch 1-proz. Lösung von taurocholsaurem Natrium bei Zusatz von 0,8, 0,5 und 0,3 ccm inaktivem Hundenserum, das mit Taurocholsäure überschwemmt war, gehemmt. Ähnliche Resultate erzielten bereits Rist und Ribadeau-Dumas (9), die nicht nur das Serum von mit taurocholsaurem Natrium behandelten Tieren, sondern auch menschliches ikterisches Serum stärker antihämolysisch fanden. Die Angabe dieser beiden Autoren, daß diese antihämolysische Funktion ikterischen Serums bei Erwärmung desselben auf 58° C verloren gehe, konnten wir jedoch nicht bestätigt finden.

Die Beobachtung, daß in einem Falle wiederholter Injektionen frischer, filtrierter Ochsgalle ein schwach hämolysisch wirksames Serum erzielt wurde, veranlaßte uns, die Angaben Ruffers und Crendiro-poulos einer Nachprüfung zu unterwerfen. Diese Autoren, die sich ebenfalls mit der Gallenhämolyse beschäftigten, nahmen auf Grund ihrer Versuche an, daß in der Ochsgalle wenigstens zwei Hämolysine oder Gruppen von Hämolysinen zu finden seien, von denen nur das eine, in Alkohol unlösliche Hämolysin im Kaninchenorganismus ein antihämolysisches Serum zu erzeugen im stande sei.

Ebenso soll nach ihren Angaben aus der Ochsgalle ein antihämolysisch wirksames Präzipitat zu gewinnen sein, das nach wiederholten Injektionen dem Kaninchenserum hämolysische Eigenschaften verleihen sollte.

Wir haben für unsere Versuche zunächst die letzteren Untersuchungen beider Autoren genauer verfolgt: 300 ccm frischer Ochsen-galle wurden mit etwa der doppelten bis dreifachen Menge absoluten Alkohols versetzt und abfiltriert. Das Präzipitat wurde für 20 Stunden in destilliertem Wasser (mit 2 Proz. Chloroformzusatz) im Eisschrank konserviert, danach von neuem filtriert und nochmals mit absolutem Alkohol gefällt. Der jetzt gewonnene Niederschlag wurde getrocknet und, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, Kaninchen intravenös injiziert. 3 Kaninchen erhielten so 0,15—0,4 g des in Kochsalzwasser gelösten Präzipitats innerhalb 2—4 Wochen in 3 oder 4 Injektionsterminen. Nur in einem Fall erhielten wir ein stärker wirksames hämolytisches Serum; bei 0,3 ccm Zusatz löste das Kaninchenserum Ochsenblutkörperchen noch fast vollständig auf. In den beiden anderen Fällen war keine Lösungsfähigkeit des Serums der behandelten Kaninchen nachzuweisen; bei dem einen Kaninchen, das bei 0,7 ccm Zusatz von Serum 1 ccm 5-proz. Ochsenblut schon vor den Injektionen zur Lösung brachte, war diese hämolytische Fähigkeit durch die Injektionen des Präzipitats nicht verstärkt worden. Den anderen Befund Ruffers und Crendiropoulos konnten wir bestätigen: Das antihämolytische Präzipitat hemmte die Lösungsfähigkeit des hämolytisch wirksamen Serums in beträchtlichem Maße.

Daß durch Galleinjektionen ein antihämolytisches Serum zu gewinnen war, ging aus unseren vorausgeschickten Untersuchungen hervor.

Es erscheint denkbar, daß die variablen chemischen Zusammensetzungsverhältnisse der Galle verschiedener Tiere den qualitativen und quantitativen Gehalt des Serums behandelter Tiere an reaktiven Substanzen beeinflussen können.

In einer Reihe von Fällen war die Produktion dieser reaktiven Stoffe nur relativ schwach ausgeprägt, in anderen war eine stärker hemmende Wirksamkeit auf die Gallenhämolyse erkennbar. Der Gehalt des Serums an antihämolytisch wirksamer Substanz nach Galleinjektionen war jedenfalls für eine kurze Zeitdauer beschränkt; gewöhnlich war nach Verlauf einiger Tage diese Hemmungserscheinung verschwunden. Andererseits mochte auch die Disposition einzelner Individuen die Entstehung und Ausbildung der reaktiven Substanzen bestimmen.

Wenn wir nach diesen Untersuchungen die Hämolyse durch Galle wie die Erzeugung antihämolytisch wirksamen Serums nach Galleinjektionen vom Standpunkt der Forschungen über die Serumhämolyse betrachten, kommen wir zu folgenden Schlußfolgerungen:

Die Hämolyse durch Galle entspricht nicht der hämolytischen Wirkung der verschiedenen Serumarten auf differente Erythrocyten, sondern ist lediglich durch den Gehalt der Galle an Blutkörperchen lösenden Giften bedingt. Dafür spricht vor allem, daß die Erhitzung der Galle auf 100° C keine irgendwie stärkere Einbuße ihrer hämolytischen Wirksamkeit erkennen läßt. Ein komplexes Hämolysin liegt hier nicht vor, so daß wir besser von einer Erythrocytolysen im Sinne v. Baumgartens sprechen müssen.

Die Injektion von Galle bewirkt bei Tieren in sehr vielen Fällen die Entstehung reaktiver Substanzen im Serum, die die hämolytischen Funktionen der Galle bei größeren Zusatzdosen von solchem Serum zu verhindern im stande sind. Die antihämolytische Eigenschaft des Serums verschwindet jedoch nach kurzer Zeit wieder. Eine Immunisierung gegen Galle oder ihre hauptsächlichsten Blutkörperchen schädigenden Bestandteile ist nach meinen Untersuchungen nicht zu erwarten. Die anti-

hämolytische Fähigkeit des Serums der mit Galle oder taurocholsaurem Natrium behandelten Tiere entspricht nicht der weit größeren Schutzkraft des Serums, das durch Einverleibung der Gifte, die Antitoxine zu erzeugen im stande sind, erreicht wird; auch erstreckt sich die Dauer dieser Schutzkraft nur auf einen sehr kurzen Zeitabschnitt.

Wir setzen danach die Erzeugung antihämolytisch wirksamer Substanzen im Serum von mit Galle oder Blutkörperchen lösenden Bestandteilen der Galle behandelter Tiere in Parallele mit den reaktiven Wirkungen, die durch Einführung anderer giftiger Substanzen, Morphin, Arsen etc., erzielt wurden.

Wir fassen unsere Ergebnisse über die Gallenhämolyse und die Erzeugung antihämolytisch wirksamen Serums durch Galleinjektionen in diesen Schlußfolgerungen zusammen:

Die Galle verschiedener Tiere wirkt blutkörperchenlösend auf differente Erythrocytenarten, auch auf die Blutkörperchen der eigenen Species.

Längere Erhitzung der Galle auf hohe Temperaturgrade beeinträchtigt ihre Lösungsfähigkeit nicht.

Das Serum verschiedener Tiere, besonders Ochsen Serum, übt auf die Gallenhämolyse einen hemmenden Einfluß aus.

Die Injektion von mittelhohen Gaben von Galle war bei Kaninchen nur von einer relativ mäßigen Zerstörung der Erythrocyten im strömenden Blute gefolgt; der Ersatz der zerstörten Blutzellen pflegte im Verlauf weniger Tage einzutreten; der Hämoglobingehalt sank entsprechend der Abnahme der Zahl der Erythrocyten; die Leukocytenzahlwerte waren gewöhnlich nur wenig über die Norm erhöht. Durch wiederholte Injektion von Ochsen- wie Hammelgalle bei Kaninchen wurde ein antihämolytisch wirksames Serum erzeugt, indem die Gallenhämolyse bei größeren Zusatzdosen von Serum gehemmt wurde.

Durch Ausfällen mit absolutem Alkohol wurde ein Präzipitat erhalten, das in seltenen Fällen nach intravenöser Injektion bei Kaninchen ein hämolytisch wirksames Serum zu erzeugen im stande war.

Literatur.

- 1) Hünefeld, Der Chemismus der tierischen Organisation. Leipzig 1840.
- 2) v. Dusch, Untersuchungen und Experimente als Beitrag zur Pathogenese des Ikterus und der akuten gelben Leberatrophy. [Habilitationsschrift.] Leipzig 1854.
- 3) Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. Bd. I. p. 122.
- 4) Leyden, Beiträge zur Pathologie des Ikterus. Berlin 1866.
- 5) Müller, Kol., Arch. f. exper. Pharm. u. Pathol. Bd. I. 1873.
- 6) Feltz u. Ritter, Journ. de l'Anat. et de la physiol. 1874/76.
- 7) Rywosch, Arb. a. d. pharmak. Inst. zu Dorpat. 1888.
- 8) Ruffer u. Crendiropoulo, Brit. med. Journ. 1903 u. 1904.
- 9) Rist u. Ribadeau-Dumas, Soc. biol. T. LVI.

Nachdruck verboten.

Ueber Verbindungen von Tetanustoxin mit Lipoiden.

[Aus dem patholog.-anatomischen Institut in Wien (Vorstand: Professor A. Weichselbaum).]

IV. Mitteilung über Adsorptionsverbindungen¹⁾.

Von Dr. Karl Landsteiner und Dr. Albert Botteri.

Wenn man von der genügend gesicherten Voraussetzung ausgeht, daß die Wirkung der Toxine deren Bindung an die empfindlichen Zellen zur Bedingung hat (Ehrlich), so trägt es offenbar zur Aufklärung bei, festzustellen, in welchem Maße die Toxine eine Affinität zu jenen Substanzen besitzen, die die tierischen Zellen und Gewebe zusammensetzen. In dieser Richtung haben wir Versuche, zunächst am Tetanustoxin, ausgeführt, die sich den in den vorhergehenden Abhandlungen mitgeteilten Versuchsreihen anschließen.

Es hatte sich dort ergeben, daß pflanzliche Agglutinine und normale Serumagglutinine kräftig wirkenden anorganischen Adsorbentien (z. B. sauren Silikaten) gegenüber nicht wesentlich anders sich verhalten, als Eiweißstoffe, z. B. Serumeiweiß, daß sich dagegen die genannten agglutinierenden Stoffe dadurch auszeichnen, daß sie mit einer Anzahl von Eiweißkörpern zu reagieren vermögen.

Was das Verhalten der Toxine bei der Behandlung mit unlöslichen Stoffen anlangt, so ist schon festgestellt worden²⁾ und bestätigte sich in unseren Versuchen, daß Toxine von anorganischen Pulvern und Niederschlägen in ganz ähnlicher Weise aufgenommen werden, wie irgendwelche Eiweißstoffe. Das Verhalten der Toxine zu den chemischen Bestandteilen der tierischen Gewebe ließ eher ein eigenartiges Verhalten erwarten.

Die mitzuteilenden Versuche waren so angeordnet, daß verschiedene feste Substanzen mit von uns aus Zuckerbouillonkulturen hergestellten sporenfreien Tetanustoxinlösungen durch 1 Stunde bei Zimmertemperatur unter mehrmaligem Umschütteln digeriert und nachher ebenso wie Kontrollproben durch Papier filtriert wurden, wobei die Lösungen mit wenigen Ausnahmen klar oder fast klar zu erhalten waren. Nun wurde durch Tierversuche ermittelt, ob der Toxingehalt der Lösungen sich vermindert hatte. Die geprüften Substanzen waren entweder pulverisiert, oder wenn ihre Konsistenz dies nicht zuließ, durch Verreiben in der Flüssigkeit möglichst gut verteilt.

In den folgenden Tabellen ist in Kol. I die geprüfte Substanz, in II die Menge der Substanz in Gramm angegeben, die mit 10 ccm der Toxinlösung behandelt wurde, in III die verwendete Toxinverdünnung (mit 1 Proz. NaCl-Lösung), in IV das Gewicht der Versuchsaus, in V der Effekt der Injektion von 0,5 ccm der filtrierten Lösungen, in VI die Zeit des Todes in Tagen nach der Injektion.

Als Beispiel unserer Versuche diene die folgende Tabelle.

1) Vergl. dieses Centralbl. Bd. XL. 1905. p. 265, Bd. XLI. 1905. p. 108 u. Bd. XLII. p. 353.

2) Biltz, Much u. Siebert, Behrings Beiträge. Heft 10.

I	II	III	IV	V	VI
	Kontrollversuche z. Giftauswertung	1:200	19,5	Tetanus	3
		1:200	16	"	3
		1:300	16	"	3
		1:300	17	"	3
		1:400	14	"	8
		1:800	14	leichter Tetanus	überlebt
Cholesterin	0,5	1:200	15	Tetanus	3
"	0,2	1:300	15	"	überlebt
"	0,5	1:300	15	"	9
Cholesterylchlorid	0,2	1:300	16	kein Tetanus	überlebt
Cholesterylacetat	0,2	1:300	14	Tetanus	4
Cholesterindibromid	0,2	1:300	16	"	11
Cetylalkohol	0,5	1:300	15	"	3
Acid. stearinum	0,2	1:100	13	kein Tetanus	überlebt
"	0,2	1:200	14	"	überlebt
Tristearin (säurefrei)	0,5	1:300	13,5	Tetanus "	4
Lecithin (Agfa)	0,2	1:300	16	kein Tetanus	überlebt
"	0,4	1:300	16	Tetanus	8
Protagon (aus Menschenhirn)	0,15	1:300	13	kein Tetanus	überlebt
" " "	0,15	1:300	13	"	überlebt
" " "	0,04	1:300	16	Tetanus "	8
" " "	0,03	1:300	16	"	überlebt
" " "	0,15	1:200	14	leichter Tetanus	überlebt
" " "	0,15	1:100	14	"	überlebt
" " "	0,15	1:50	14,5	Tetanus	5
Kasein	0,5	1:300	14	"	3
Koaguliertes Serumeiweiß feucht	0,5	1:300	12,5	"	2
" Serumeiweiß trocken	0,5	1:300	18	"	3
Legumin	0,5	1:300	19	"	3
Konglutin	0,5	1:300	18	"	3
Amylum	0,5	1:300	21	"	4
Kaolin	0,2	1:300	15,5	kein Tetanus	überlebt
"	0,03	1:300	14	Tetanus	3

Aus diesen Daten ist zu ersehen, daß das Tetanustoxin im Gegensatz zu den erwähnten Agglutininen¹⁾ keine erhebliche Affinität für einige daraufhin untersuchte Eiweißkörper nachweisen ließ. Dasselbe Ergebnis wurde in anderen ebenso angeordneten Versuchen erhalten. Eine sehr geringe Affinität zu Eiweißkörpern ließ sich allerdings durch ein empfindlicheres Verfahren nachweisen, da es gelang, durch Behandeln von Kasein mit Giftlösungen, mehrmaliges Waschen des so behandelten Kaseins und Injektion desselben Mäuse unter Tetanuserscheinungen zu töten.

Eine giftbindende Wirkung war hingegen bei mehreren lipoiden Stoffen nicht zu übersehen. So wurde in diesen und ähnlichen Versuchen durch Behandeln des Toxins mit Cholesterin und Lecithin allerdings nicht konstant, doch zumeist, Verzögerung oder selbst Aufhebung der Giftwirkung erzielt, und eine noch erheblich stärkere Wirkung hatte Protagon²⁾.

Die starke Beeinträchtigung des Toxins durch Stearinsäure ist wohl gesondert zu betrachten, da es sich hier wahrscheinlich um eine durch Säurewirkung hervorbrachte weitergehende Veränderung handelt, als

1) Es bleibt zu untersuchen, ob die Eiweißaffinität dem Abrustoxin ebenso zukommt wie dem Abrusagglutinin, da es noch nicht entschieden ist, ob die beiden Wirkungen dem gleichen Substrat zukommen.

2) Es kam öfters vor, daß bei derartigen Versuchen Mäuse nach mehreren Wochen ohne Tetanuserscheinungen eingingen.

in den anderen Fällen. Wir konnten z. B. mit Cholesterin, das Toxin absorbiert hatte, Tiere unter Tetanuserscheinungen töten, nicht aber in einigen analogen mit Stearinsäure gemachten Experimenten. Käufliches Tristearin (Merck) schwächte die Giftlösungen stark ab, doch konnte diese Wirkung durch Behandlung des Präparates mit Alkalikarbonat aufgehoben werden und ist darum wohl auf vorhandene freie Fettsäure zu beziehen. Ein gleiches mag vielleicht für die Giftbindung gelten, die wir öfters mit Fett erhielten, das durch Ausschmelzen ganz frischen Rindstalgcs hergestellt war. Diesen Beobachtungen an einer Fettsäure gegenüber verdient es Erwähnung, daß das sauer reagierende Kasein keine bei der gewählten Versuchsanordnung merklichen Giftmengen band.

Für den adsorbierenden Effekt des Cholesterins kann eine Säurewirkung im gewöhnlichen Sinne nicht in Betracht kommen, und ein gleiches gilt für die Wirkung des Protagon. Zwar reagierte das bei den angeführten Versuchen verwendete sonst sehr reine, oft umkristallisierte, cholestearinfreie Präparat¹⁾ sauer auf befeuchtetes Lackmuspapier, doch änderten sich die Resultate nicht, wenn wir das Protagon mit schwachem Alkali behandelten und wir fanden die toxinbindende Wirkung des Protagon noch ausgesprochener an einem von uns aus frischem Pferdehirn dargestellten vollständig neutralen Präparat. Dieses Produkt gewannen wir nach der Methode von Strecker durch Erwärmen des Hirnbreis mit 80-proz. Alkohol auf 45°, Abkühlung, Behandlung der ausgeschiedenen Substanz mit Aether und Umkristallisieren aus 80-proz. Alkohol bei denselben Temperaturen. Die Ergebnisse der Versuche mit diesem Präparat sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen. Die Versuche A sind nach dem oben angegebenen Verfahren ausgeführt, in den Versuchen B wurde Protagon in 10 ccm der Toxinlösung eingetragen und nach 1 Stunde²⁾ von den Mischungen, die das Protagon emulgiert enthielten, 0,5 ccm den Mäusen injiziert. Es wurde also ähnlich verfahren wie bei dem bekannten Giftbindungsversuch mit Hirnschubstanz von Wassermann.

		I	II	III	IV	V	VI
Kontrollversuche	A	Protagon (Pferd)		1:300	15	Tetanus	3
				1:300	16	"	3
				1:600	15	"	8
			0,15	1:300	16,5	kein Tetanus	überlebt
Versuche B	A	" "	0,15	1:100	16	" "	überlebt
		" "	0,15	1:50	15	Tetanus	10
		" "	0,15	1:300	16	kein Tetanus	überlebt
		" "	0,15	1:200	15	Tetanus	überlebt

Dieser Versuch zeigt, daß Protagon nicht nur das Toxin aus den Lösungen aufnimmt, sondern auch, daß diese Verbindung im Tierkörper teilweise beständig ist, da mehrfach tödliche Dosen des Giftes, mit beigemischtem Protagon injiziert, ertragen werden. (Das zuerst verwendete Protagonpräparat hatte bei dieser Anordnung keine so stark schützende Wirkung.) Im mitgeteilten Versuch B überlebt ein Tier bei Injektion einer 3fach letalen Dosis, und das andere zeigt keine Tetanuserscheinungen nach Injektion von 2 sonst tödlichen Dosen. Wird das Protagon

1) Wir verdanken dieses aus Menschengehirn dargestellte Präparat Herrn Dr. Bauer, dem wir dafür unseren besten Dank sagen. Herrn Prof. Mauthner danken wir bestens für die freundliche Ueberlassung von Cholestearinderivaten.

2) Die wirkliche Dauer der Reaktion haben wir noch nicht bestimmt.

nach der Einwirkung auf das Gift abfiltriert, so ist die Schutzwirkung eine höhere; es überlebt hier noch ohne Tetanuserscheinungen die Maus, die eine Menge der Lösung erhält, die 6 tödlichen Dosen entsprechen würde bei Anwendung derselben Protagonmenge wie in Versuch B, nämlich 15 cg: 10 ccm $\frac{1}{100}$ Toxinlösung (= 120 letale Dosen). Die geringere Schutzwirkung des Protagonen bei Injektion der Mischung erklärt sich daraus, daß die entstandene Verbindung im Tierkörper doch teilweise spaltbar ist. Das ergibt sich aus dem folgenden Versuch.

Es wird Protagon in der Menge von 0,05 g mit je 3 ccm verschiedener Verdünnungen der im eben beschriebenen Versuch verwendeten Gifflösung 1 Stunde lang behandelt, dann das Protagon abfiltriert, mehrmals auf gewechselten Papierfiltern gut mit 1-proz. NaCl-Lösung gewaschen und Mäusen subkutan wie in den anderen Versuchen oberhalb der Schwanzwurzel injiziert.

Menge des Protagon (Pferd) in g	Toxinver- dünnung	Maus- gewicht	Effekt
0,05	1:300	15	kein Tetanus, überlebt
"	1:100	22	Tod an Tetanus nach 7 Tagen
"	1:100	15	3 Wochen dauernder Tetanus, überlebt
"	1:50	14,5	Tod an Tetanus nach 3 Tagen
"	1:50	20	Tod an Tetanus nach 4 Tagen

Unsere Versuche lehren, wie schon gesagt wurde, daß Tetanustoxin sich mit einer Anzahl im tierischen Körper vorkommender lipoider Stoffe, von denen namentlich das Protagon eingehender geprüft wurde, in erheblichem Ausmaße zu verbinden vermag. Die Verbindungen mit Cholesterin und Protagon erwiesen sich als im Tierkörper teilweise spaltbar. Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, daß diese Lipoidaffinität des Toxins für sein Verhalten zu den tierischen Geweben von beträchtlicher Bedeutung ist. Die mit der Lipoidaffinität in Beziehung zu setzenden Eigenschaften des Tetanustoxins sind, wie anzunehmen ist, seine Verwandtschaft zum zentralen Nervensystem lebender Tiere, sowie die Bindungsfähigkeit an emulgierte Hirnschubstanz und die durch H. H. Meyer entdeckte Wanderungsfähigkeit des Giftes in den peripheren Nerven¹⁾. Wären die Lipoide im Gewebe des Nervensystems als solche vorhanden, so wäre ein Teil der Bindung des Toxins an dieses Gewebe der Lipidverbindung in unseren Versuchen unmittelbar gleichzusetzen. Wir halten eine solche Annahme vermutlich nicht für zutreffend, da die Lipoide im Nervensystem, wie in den übrigen Geweben der Tiere wahrscheinlich in irgend einer Art von Verbindung mit den übrigen Bestandteilen die Zellsubstanz mitkonstituieren. Es wäre demnach anzunehmen, daß die Zusammensetzung der Nervensubstanz aus fettreichen Lipidproteinverbindungen für die Affinität zum Toxin maßgebend ist²⁾.

Da Kempner und Schepilewsky schon nachgewiesen haben, daß Lipoide das Botulismustoxin zu neutralisieren vermögen, so wird es von Interesse sein, das Verhalten verschiedener anderer Toxine gegen Lipoide und Lipoidproteinverbindungen zu untersuchen. Vielleicht wird

1) Man vergleiche die ähnlichen Annahmen bei Metchnikoff, L'immunité. Paris.

2) Ähnliches könnte für die Bindung des Tetanustoxins an andere tierische Zellen gelten (vgl. Centralbl. f. Bakt. Bd. XXXV. Ignatowsky). Wir selbst fanden eine, allerdings geringe Bindung des Tetanustoxins an Blutkörperchen, indem wir diese mit starkem Toxin behandelten, wuschen und Mäusen injizierten. Vielleicht sind auch hier die Lipoide der Blutzellen von Bedeutung.

so das Resultat gewonnen, daß eine Affinität zu fettartigen Stoffen für die Toxinbindung in einer größeren Anzahl von Fällen in ähnlicher Weise in Betracht kommt, wie nach den bekannten Untersuchungen von Meyer und Overton für pharmakologische Effekte zahlreicher krystalloider Substanzen. Wahrscheinlich sind Toxinwirkungen öfters auf eine Zerstörung der normalen Lipoideiweißkombinationen des Protoplasmas zu beziehen. Wir glauben in früheren Arbeiten diese Ansicht für die hämotoxischen Wirkungen erwiesen zu haben¹⁾, und die Arbeit von Pascucci (Hofmeisters Beiträge. Bd. VI. p. 552) erbrachte eine Bestätigung unserer Annahme.

Was das Verhältnis der Reaktionen zwischen Tetanustoxin und Nervensubstanz einerseits, Toxin und Antitoxin andererseits anlangt, so sprechen unsere Untersuchungen, die eine Bedeutung der Lipoide für Nervenaffinität des Giftes immerhin recht nahelegen, entschieden gegen die prinzipielle Gleichsetzung der beiden Reaktionen, die zwar von Einigen bestritten (Metchnikoff u. A.), doch meist angenommen wird. Die Ergebnisse widersprechen aber nicht der Ansicht, daß in einem Teil jener Gewebe, die Toxin binden, Antitoxin gebildet wird. In der allgemeinen Form, daß Giftbindung und Antitoxinbildung immer parallel laufen, dürfte diese Ansicht allerdings nicht aufrecht zu halten sein²⁾.

Eine andere in Bezug auf unsere Versuche aufzuwerfende Frage ist die nach der Natur der Verbindung zwischen Toxin und Lipoiden. Wahrscheinlich sind hier, wie bei einem Teil der sogenannten Adsorptionsprozesse, mehrere Faktoren in Betracht zu ziehen, einerseits Lösungsaffinitäten (bezw. die physikalische Beschaffenheit) der Lipoide, andererseits der chemische Charakter der Stoffe. So ist das Protagon eine (amphotere) Substanz, die, wie Overton zeigte, eine beträchtliche Verwandtschaft zu basischen Farbstoffen besitzt. Wir selbst konnten das von uns hergestellte Protagonpräparat in wässriger Aufschwemmung mit Kristallviolett intensiv anfärben. Die Färbung ist ebenso wenig völlig echt, wie die Verbindung des Protagons mit Tetanustoxins, vielmehr gibt das gefärbte Protagon Farbstoff an Waschflüssigkeiten ab. Diese Erfahrungen sprechen dafür, daß auch die Toxinbindung an Protagon mit der Bildung eines Salzes zu analogisieren sein könnte³⁾. Verwandte Gesichtspunkte mögen für die etwas schwerer verständlichen antitoxischen Wirkungen des Cholesterins gelten. Auch hier sprechen für eine Bedeutung des chemischen Charakters neben der physikalischen Beschaffenheit die Ermittlungen von Hausmann⁴⁾, der fand, daß die Wirkung des Cholesterins auf Saponin von dem Vorhandensein der Hydroxylgruppe abhängt, sowie die Ermittlung von Overton, daß auch Cholesterin unter gewissen Bedingungen basische Farbstoffe aufnehmen kann.

1) Landsteiner und v. Eisler (Centralbl. f. Bakt. 1905) und Landsteiner und Jagić (Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 27).

2) Es müßte sonst z. B. angenommen werden, daß die Antitoxinbildung für Hämolyse zu einem großen Teil in den roten Blutkörperchen erfolgt.

3) Vgl. die ähnlichen Ausführungen unserer früheren Mitteilungen.

4) Hofmeisters Beitr., Bd. VI; vergl. Abderhalden und Lecount (Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1905).

Nachdruck verboten.

Ueber therapeutische Versuche mit einem Pestimpfstoff bei Versuchstieren.

[Aus dem staatlichen hygienischen Institut zu Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Dunbar).]

Von Dr. Mallannah,

Bacteriologist to H. H. The Nizam's Government aus Hyderabad.

(Schluß.)

Nachdem die Tiere sich vollständig erholt hatten, etwa nach 10 bis 12 Tagen, wurden sie mit einer sehr geringen Menge einer schwach virulenten lebenden Pestbakterienkultur subkutan behandelt. Dieses wurde in steigender Dosis in 10—12 Tagen wiederholt. Darauf kam eine virulentere Kultur zur Anwendung an Stelle der weniger virulenten, indem wieder mit ganz geringer Dosis begonnen wurde. In Zwischenräumen von etwa 14 Tagen, um den Tieren Zeit zur Erholung zu lassen, wurde dann mit allmählich steigender Menge weiter behandelt, bis die Tiere schließlich die Einverleibung einer solchen Menge Pestbakterien vertrugen, welche in 24 Stunden auf der Oberfläche einer Petri-Schalenkultur gewachsen war. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis die Tiere 1—2 Oesen einer höchst virulenten Pestkultur bei intravenöser Impfung ertragen.

Wenn die Tiere sich von der letzten Injektion vollständig erholt hatten, was im allgemeinen 15 Tage nach dieser der Fall war, wurden sie mit Chloroform abgetötet zwecks Gewinnung des Organpulvers. Bei der Sektion der Tiere konnten im Organsaft weder mikroskopisch noch kulturell irgendwelche Bakterien nachgewiesen werden.

Die Immunität wird also bei den Versuchskaninchen mit lebenden Pestbakterien erzielt. Sie ist deshalb erheblich höher als die, welche man durch abgetötete Kulturen oder durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien hervorrufen kann. Die Erzielung einer solchen Immunität ist indessen sehr viel schwieriger, denn man muß sehr sorgfältig bei der Dosierung des Impfmateri als vorgehen, um tödliche Infektionen der Versuchstiere zu vermeiden. Nach meinen Untersuchungen dauert ein solcher Immunisierungsversuch etwa 4—6 Monate.

Nachdem nun die Tiere mit Chloroform abgetötet waren, wurden die Organe, und zwar Drüsen, Milz, Leber und Nebennieren herausgenommen, steril fein zerrieben, in sterilen Glasgefäßen in dünner Schicht ausgebreitet, und dann bei 47° 3—6 Tage lang über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet. Wenn das Material vollkommen trocken war, wurde es sodann in einem sterilen Mörser zu einem feinen Pulver verrieben, in sterilisierte, mit Wattebausch verschlossene Glasröhrchen verbracht und in einem Heißluftschrank bei 47° nochmals 24 Stunden getrocknet.

Das Organpulver ist nunmehr gebrauchsfertig. Es stellt, mit warmem, sterilen Wasser aufgeschwemmt, eine braune, undurchsichtige Emulsion dar. So kann es leicht mittelst einer Spritze mit einigermaßen weiter Kanüle dem Tiere injiziert werden.

Da das Trocknen der Organe mit Alkohol, wie ich es, wie oben erwähnt, in Indien vornahm, hier in Hamburg längere Zeit erforderte, als

dort, habe ich, um Zeit zu sparen, die Organe bei höherer Temperatur über Schwefelsäure getrocknet, wie es auch Klein¹⁾ bei seinen Versuchen tat. Ich glaube jedoch, daß die Trocknung der Organe mittelst Alkohol und auch die Verwendung größerer Tiere bessere Resultate geben wird.

Das Ergebnis der Tierversuche mit dem Organpulver ist in der Tabelle I (Heft 5) zusammengestellt.

Als Peststämme wurden bei den Versuchen der Stamm Blagdon und der Stamm Bishopgate benutzt. Die Virulenz des ersteren war derart, daß meist eine Platinöse von 2 mg feuchter Kulturmasse ausreicht, eine weiße Ratte von 200 g in 24 Stunden zu töten, $\frac{1}{100}$ Oese tötet eine ebensolche in 3 Tagen, $\frac{1}{1000}$ Oese in 4 Tagen, $\frac{1}{10000}$ Oese in 6 Tagen. Die Virulenz des 2. Stammes war derart, daß meist $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{100}$ bzw. $\frac{1}{1000}$ Oese weiße Ratten von 200 g in 3, 5 bzw. 7 Tagen tötet.

Zu den Versuchen wurden im ganzen 80 Tiere verwendet, abgesehen von den Kontrolltieren. 3 von diesen 80 Tieren (11, 12, 13) starben, bevor das Pulver angewandt werden konnte. Um zunächst festzustellen, welche Mengen etwa für eine Heilwirkung bei Tieren erforderlich seien, wurden 15 Tiere (1—10 und 14—18) mit abgestuften Mengen des Pulvers behandelt, nachdem ihnen vorher die mehrfache tödliche Dosis Pestkultur verabfolgt war. Es ergab sich dabei, daß grauen Ratten mindestens 100 mg, weißen Ratten und Meerschweinchen mindestens 150 mg gegeben werden müssen. Die geringste Dosis, mit der eine Heilung erzielt wurde, war also 100 mg. Es sei hier nebenbei erwähnt, daß aus einem mittelgroßen Kaninchen ungefähr 28 g Pulver gewonnen werden können.

Nach diesen Vorversuchen bleiben noch 62 Tiere übrig, und zwar 24 graue, 20 weiße Ratten und 18 Meerschweinchen, denen das Pulver in der als genügend erscheinenden Dosis verabreicht werden konnte.

Was die Art der Impfung mit Pest anlangt, so wurden die grauen Ratten in eine Hauttasche mit Kulturmasse und subkutan mit einer Aufschwemmung geimpft, die weißen Ratten und die Meerschweinchen kutan und subkutan, da bei den grauen Ratten die kutane Verimpfung nicht so sicher wirkte wie die subkutane Impfung, während bei weißen Ratten und Meerschweinchen auch die kutane Verimpfung mit genügender Sicherheit eine Infektion verbürgte. Den Tieren wurde das Vielfache der tödlichen Dosis einverleibt.

Von den genannten 62 Versuchstieren erhielten nun (vergl. Tabelle) 18 Tiere (No. 21—22, 25—26, 29—30, 45—50, 57—62) 1 Oese (2 mg) einer 48-stündigen Pestkultur, welche direkt von Organabstrichen akut an Pest eingegangener Tiere stammte. Die mit Pest infizierten 18 Tiere wurden 24 Stunden nach der Infektion mit Dosen von 200—250 mg Pulver behandelt. Weitere 24 Tiere (No. 19—20, 23—24, 27—28, 39—44, 51—56, 69—74) erhielten ebenfalls 1 Oese Pestkultur, wurden aber $\frac{1}{2}$ Stunde nachher mit Dosen von 120—150 mg Pulver behandelt.

Die übrigen 20 Tiere erhielten $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{100}$ Oese Kultur und 50—100 mg Pulver $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Infektion, und zwar erhielten von 8 grauen Ratten 6 (No. 63—68) $\frac{1}{5}$ Oese subkutan und 150 mg Pulver, 2 graue Ratten (No. 35—36) $\frac{1}{10}$ Oese subkutan und 100 mg Pulver, ferner erhielten von 10 weißen Ratten 8 (No. 33—34, 75—80) $\frac{1}{10}$ Oese Pest-

1) Preliminary Report to the Local Government Board on a new plague prophylactic. 1905. December 19th.

kultur subkutan und 6 (No. 75—80) von ihnen 150 mg und 2 (No. 33—34) 100 mg Pulver; 2 Ratten (No. 31—32) erhielten $\frac{1}{100}$ Oese Kultur und 50 mg Pulver. Endlich erhielten 2 Meerschweinchen (No. 37—38) $\frac{1}{10}$ Oese Kultur subkutan und 150 mg Pulver etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Infektion.

Die erzielten Heilresultate veranschaulicht kurz die folgende Uebersicht in Tabelle II:

Tabelle II.

Infiziert mit	18 Meerschweinchen			24 graue Ratten			20 weiße Ratten			
	Blagdon		Bishopsgate	Blagdon		Bishopsgate	Blagdon		Bishopsgate	
	kutan	subkutan	kutan	Hauttasche	subkutan	Hauttasche	kutan	subkutan	kutan	subkutan
	4	2	12	4	8	12	4	4	6	6
Geheilt wurden	3	0	8	2	4	8	2	0	4	1

Bei den grauen Ratten wurden nach Infektion mit dem Stamme Blagdon (in die Hauttasche und subkutan mit Aufschwemmung) von 4 bzw. 8 Ratten 2 bzw. 4 = 50 Proz. am Leben erhalten. Bei Impfung mit dem Stamme Bishopsgate konnten bei Impfung in die Hauttasche von 12 Ratten 8 = 66 Proz. am Leben erhalten werden. Von den weißen Ratten wurden nach vorheriger kutaner Infektion mit dem Stamme Blagdon von 4 Ratten 2, nach Impfung mit Stamm Bishopsgate von 6 Ratten 4, also 50 bzw. 66 Proz., geheilt; bei subkutaner Infektion dagegen blieb bei Impfung mit Blagdon von 4 Ratten keine am Leben, bei Impfung mit Stamm Bishopsgate von 6 Ratten nur 1. Von den 18 Meerschweinchen endlich wurden bei kutaner Impfung mit Stamm Blagdon von 4 Tieren 3 = 75 Proz. am Leben erhalten, bei Verimpfung von Stamm Bishopsgate von 12 Meerschweinchen 8 = 66 Proz.; bei vorheriger subkutaner Impfung dagegen versagte auch hier wieder das Organpulver: 2 subkutan mit Blagdon geimpfte Meerschweinchen konnten nicht am Leben erhalten werden. Die Kontrolltiere gingen sämtlich an Pest zu Grunde.

Während somit bei subkutaner, sowie Hauttaschenimpfung bei grauen Ratten, sowie bei kutaner Impfung bei weißen Ratten und Meerschweinchen ein Erfolg in 50—75 Proz. der Fälle zu verzeichnen war, gelang es nicht, bei subkutaner Impfung bei weißen Ratten und Meerschweinchen zum Ziele zu kommen. Die weißen Ratten und Meerschweinchen schienen, in meinen Versuchen, wie schon oben angedeutet, empfindlicher zu sein. Von theoretischen Erörterungen über die Wirkung des Organpulvers will ich vorderhand, zumal bei der erst geringen Zahl von Versuchen, noch absehen. Immerhin scheinen meine Versuche zu ermutigen, auf dem beschrittenen Wege weiter fortzufahren. Da die mir für meinen Aufenthalt in Hamburg zur Verfügung stehende Zeit abgelaufen ist, muß ich meine Untersuchungen unterbrechen, ich gedenke jedoch später weiter darüber zu berichten.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Dunbar für das freundliche Entgegenkommen und für das Interesse, welches er stets meinen Arbeiten entgegengebracht hat, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Nachdruck verboten.

Quantitative Bestimmung der Bakterialmasse durch die kolorimetrische Methode.

[Aus dem bakteriologischen Institute der Moskauer Universität.
(Direktor: Dr. G. Gabritschewsky).]

Von Dr. J. Zelikow.

Mit 2 Figuren.

(Fortsetzung statt Schluß.)

II. Versuchsreihe.

Volumen der Bouillon in Kubikcentimetern	Volumen der Kultur in Kubikcentimetern	Verhältnis der Niveauhöhe in den Bechern	Volumen der Kultur in Kubikcentimetern laut dem Kolorimeter
20	0	1	0
19	1	1,02	0,9
17	3	1,12	4
15	5	1,22	7
10	10	1,46	11,5
5	15	1,56	14,5
3	17	1,66	16,2
0	20	1,95	20

III. Versuchsreihe.

20	0	1	0
19	1	1,06	1,8
17	3	1,25	5
15	5	1,37	8
10	10	1,75	12
5	15	2,25	18
2	18	2,37	19
0	20	2,50	20

IV. Versuchsreihe.

20	0	1	0
18	2	1,1	2
15	5	1,3	6,2
13	7	1,4	7,7
10	10	1,6	10
7	13	1,8	12,5
5	15	2,2	15
3	17	2,7	17,5
1	19	3,2	19
0	20	3,6	20

V. Versuchsreihe.

20	0	1	0
19	1	1	0
18	2	1,03	1,8
16	4	1,05	3
14	6	1,15	8
12	8	1,19	10
8	12	1,23	12
6	14	1,23	12
4	16	1,3	15
2	18	1,35	17
1	19	1,38	18
0	20	1,43	20

VI. Versuchsreihe.

Volumen der Bouillon in Kubikcentimetern	Volumen der Kultur in Kubikcentimetern	Verhältnis der Niveauhöhe in den Bechern	Volumen der Kultur in Kubikcentimetern laut dem Kolorimeter
20	0	1	0
18	2	1,03	1,3
15	5	1,06	3
12	8	1,12	6
8	12	1,31	10,5
5	15	1,5	14
2	18	1,7	17,5
0	20	1,87	20

Das Ergebnis dieser Versuchsreihen war somit:

Reihe I	Reihe II	Reihe III	Reihe IV	Reihe V	Reihe VI	Das Mittel laut Kolorimeter	Das wirkliche Volumen	Differenz
2	0,9	1,8	—	0	—	1,1	1	+ 0,1
—	—	—	2	1,8	1,3	1,7	2	— 0,3
3,5	4	5	—	—	—	4,1	3	+ 1,1
5,1	7	8	6,2	—	3	5,8	5	+ 0,8
—	—	—	7,7	—	—	7,7	7	+ 0,7
—	—	—	—	10	6	8	8	0
8,3	11,5	12	10	—	—	10,4	10	+ 0,4
—	—	—	—	12	10,5	11,3	12	— 0,7
17	14,5	18	15	—	14	15,8	15	+ 0,8
—	16,2	—	17,5	—	—	16,8	17	— 0,2
19	—	19	—	17	17,5	18,1	18	+ 0,1
—	—	—	19	18	—	18,5	19	— 0,5

Aus obigem ersehen wir, daß die Abweichung im Mittel nicht 1,1 übersteigt, der Fehler somit unter $\frac{1}{20}$ oder 5 Proz. bleibt. Die Methode gestattet also die Bakterialmasse zu erkennen, die in 1 ccm der 1-tägigen Bouillonkultur enthalten ist¹⁾.

Diese Resultate beweisen die Brauchbarkeit der kolorimetrischen Methode für die quantitative Bestimmung der Bakterialmassen, da ein Bestimmungsfehler von 5 Proz. unter den gegebenen Bedingungen kaum beachtenswert ist.

Versuche mit *B. coli*.

Die bisherigen Versuche hatten es mit einem Mikroben zu tun, der die Bouillon nicht trübte und sich leicht setzte; in dieser Hinsicht sind die folgenden Bestimmungen schwieriger. Sie gelten dem *B. coli*. (Kultur aus der Kollektion des bakteriologischen Institutes.)

Die Durchfärbung wurde ebenso ausgeführt wie beim *Streptococcus*. Das Zentrifugieren ergab hier meist ungenügende Klarheit; vollständige Klärung konnte auf einem der folgenden Wege erreicht

1) Es gibt noch das Gewicht des Minimums an Bakterialmasse zu bestimmen, das noch kolorimetrisch bestimmt werden kann. 1 ccm der 1-tägigen *Streptococcus*-Kultur enthält ungefähr 0,00005 g Trockensubstanz (s. Bestimmung der Masse in Vaccinen).

werden: 1) Filtration durch Asbest, Ton u. a., wo viel Flüssigkeit vorlag (wie anfangs angegeben) oder 2) Fällung durch koagulative Substanzen, die eine sogenannte künstliche Agglutination hervorrufen — natürlich in minimalen Mengen. Es wurde eine Reihe von Substanzen geprüft: Neutrales Bleiacetat, Kieselsäure, Aluminiumsulfat, Borsäure, Jodkalium sowie Alkaloide: Chininbromid- und -jodid, Brucin, Cinchonin, Narkotin, Aconitin, Strychnin, Atropin, Codein u. a.

Als besonders geeignet erwiesen sich Kieselsäure, Bleiacetat, Chininjodid, Cinchonin und Aconitin. Ich wandte im folgenden Kieselsäure an, da die geringsten Mengen erforderlich waren.

Bei der normalen Durchfärbung des *B. coli* wurde 1 ccm einer 0,2-proz. Lösung von Natriumsilikat hinzugefügt und dann noch 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Die Kieselsäure fiel aus (gefällt durch die beim Färben hinzugefügte Essigsäure) und riß die Trübung mit sich zu Boden. Freilich wurde gleichzeitig auch eine gewisse Menge Farbstoff absorbiert; da aber die Kieselsäuremenge in allen Fällen die gleiche war, so wirkte sie auch in allen Fällen — wie Spezialversuche bewiesen — in gleicher Weise auf das Resultat ein.

Nach dem Zentrifugieren ergaben sich völlig klare Lösungen, die zur kolorimetrischen Bestimmung durchaus tauglich waren.

I. Versuchsreihe.

Volumen der Bouillon in Kubikcentimetern	Volumen der Kultur in Kubikcentimetern	Verhältnis der Niveauhöhen in den Bechern	Volumen der Kultur laut dem Kolorimeter
20	0	1	0
18	2	1,03	1,8
15	5	1,06	3,5
10	10	1,18	9
7	13	1,25	11
2	18	1,47	17,5
0	20	1,6	20

II. Versuchsreihe.

20	0	1	0
19	1	1,06	2
18	2	1,11	3,2
15	5	1,3	6,5
10	10	1,50	10
5	15	2,29	17
2	18	2,6	18
0	20	3	20

III. Versuchsreihe.

20	0	1	0
19	1	1,05	1,5
18	2	1,15	3,5
15	5	1,2	5
10	10	1,5	10
5	15	1,95	16,2
2	18	2,4	19
0	20	2,5	20

Das Ergebnis dieser Serie war somit:

Reihe I	Reihe II	Reihe III	Das Mittel laut Kolorimeter	Das wirkliche Volumen in Ku- bikcentimetern	Differenz zwischen beiden
—	2	1,5	1,7	1	+ 0,7
1,8	3,2	3,5	2,8	2	+ 0,8
3,5	6,5	5	5	5	0
9	10	10	9,8	10	— 0,2
14	17	16,2	15,8	15	+ 0,8
17,5	18	19	18,2	18	+ 0,2

Somit betrug auch bei der Bestimmung des *B. coli* der Fehler nicht ganz $\frac{1}{30}$, d. i. 5 Proz. Diese Versuche wurden, wie anfangs gesagt, mit dem Kolorimeter von Dubosc ausgeführt; bei allen Vorzügen dieses Apparates (Einfachheit der Manipulationen, geringe Substanzmengen) wäre das Kolorimeter von Krüss doch vorzuziehen, sobald eine noch größere Genauigkeit erforderlich ist.

Die hier empfohlene Methode ist jedenfalls noch verbesserungsbedürftig — besonders in Bezug auf die Erzielung absolut klarer Lösungen; aber die Hoffnung ist wohl begründet, daß das Prinzip, das ihr zu Grunde liegt, sich als fruchtbringend erweist. Sie gestattet unter anderem auch, verschiedenartige Bakterialmassen unter einander zu vergleichen, wie z. B. *B. coli* mit dem *Streptococcus*; ferner die Festsetzung einer Einheit der Bakterialmasse nach der absoluten Menge absorbierten Farbstoffes unter der Bedingung gründlichster Durchfärbung.

Ich wandte die kolorimetrische Methode beispielsweise in folgenden beiden Fällen an:

- 1) zur quantitativen Bestimmung der Bakterialmasse in den Vaccinen des bakteriologischen Institutes und
- 2) zur Verfolgung des Aufwachsens der Bakterialmasse mit der Zeit.

Bestimmung der Bakterialmasse in *Streptococcus*-Vaccinen (skarlatinösen und Drusevaccinen).

Zunächst wurde die zum Vergleich dienende Uremulsion hergestellt: Die *Streptococcus*-Kultur wurde zwecks Klärung in einen hohen Cylinder getan, die obenstehende klare Flüssigkeit mittels Siphon abgehoben, dann die Streptokokken filtriert¹⁾, mit Wasser gewaschen, vom Filter abgenommen und im Vakuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur getrocknet. Die völlig getrocknete Bakterialmasse wurde in der Achatschale fein zerrieben und nochmals getrocknet — bis zum konstanten Gewicht. 1,1514 g davon wurden in 1048,2 ccm destillierten Wassers eingetragen, dazu 52,5 ccm einer 0,5-proz. Essigsäurelösung gegeben. Es ergab sich eine Emulsion, deren jeder Kubikcentimeter 0,001 g trockener Bakterialmasse enthielt. Dann wurde in destilliertem Wasser eine der angegebenen Konzentration entsprechende Farbstoff- und Essigsäuremenge gelöst.

Die skarlatinöse Vaccine wurde mit destilliertem Wasser 4mal verdünnt, die Drusevaccine 20mal und dazu Farbstoff und Essigsäure ge-

1) Besonders geeignet hierzu ist das glatte Filter No. 574 von Carl Schleicher, das keine Fasern gibt.

geben (in derselben Konzentration: auf je 20 ccm der Emulsion 1 ccm der Farbstofflösung).

Diese Masse wurde 1 Stunde lang auf dem Wasserbade bei 70—80° erhitzt; dann wurde die kolorimetrische Bestimmung ausgeführt, die folgendes ergab:

	Relative Höhe des Niveaus
1) Wasser und Fuchsin	1,00
2) Emulsion (Inhalt, je 0,001 g auf das Kubikcentimeter)	1,38
3) Skarlatinöse Vaccine, verdünnt	1,54
4) Drusevaccine	1,40

Betrug die ursprüngliche Konzentration des Farbstoffes m , so hatte die künstliche Emulsion $m \frac{m}{1,38}$ oder 0,275 m auf jedes Kubikcentimeter absorbiert; diese Absorptionsfähigkeit entspricht somit 0,001 g der trockenen Bakterialmasse. Jedes Kubikcentimeter der skarlatinösen Vaccine absorbierte $\frac{54}{154} m$; da je 0,001 g der trockenen Masse 0,275 m entsprechen, so erfahren wir durch Division, wie viel Gramm Bakterialmasse in jedem Kubikcentimeter der verdünnten skarlatinösen Vaccine enthalten sind, nämlich 0,0013; somit in der unverdünnten 0,0052 g bakterieller Trockensubstanz in jedem Kubikcentimeter der Emulsion. Auf Grund derselben Berechnung ergibt sich für die Drusevaccine ein Gehalt von 0,021 g. Diese Ergebnisse stellen das Mittel aus mehreren Versuchen dar.

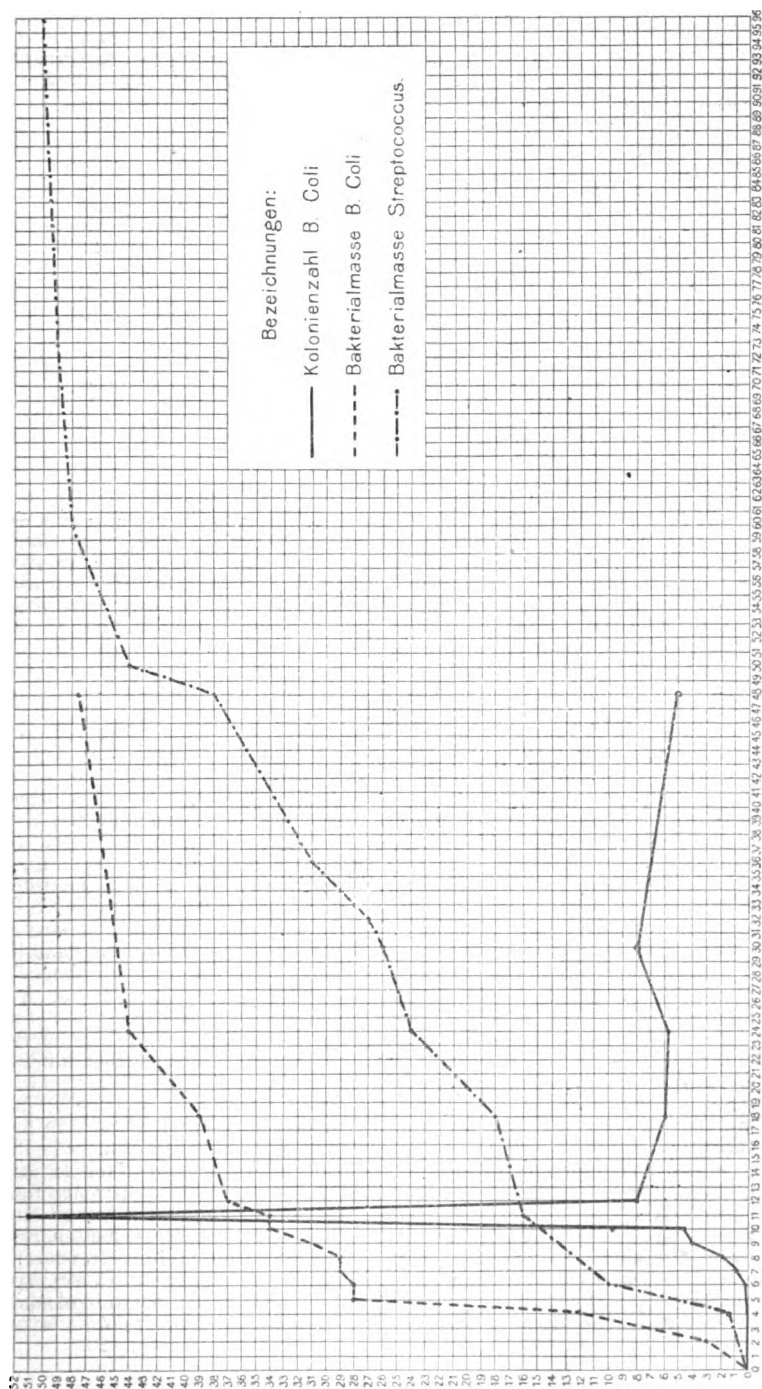
Die Geschwindigkeit des Anwachsens der Bakterialmasse.

Untersucht wurden zwei Kulturen, die des *B. coli* und des skarlatinösen *Streptococcus*.

I. *B. coli*.

Es wurden 15 Kolben mit je 100 ccm gewöhnlicher sterilisierter Bouillon aufgestellt; dann wurde mittels einer fein ausgezogenen Pipette die Aussaat einer eintägigen Kultur des *B. coli* gemacht, je einen kleinen Tropfen in jeden Kolben. Ein Kolben wurde dann zum Vergleich stehen gelassen, alle anderen gleichzeitig in den Thermostaten bei 35—37° gestellt. In bestimmten Zwischenräumen wurde dann je ein Kolben aus dem Thermostaten genommen und die Bakterialmenge darin, genau wie vorhin beschrieben, bestimmt. Jedem Kolben wurden 19 ccm entnommen, dazu 1 ccm der Fuchsinlösung und 1 ccm der Essigsäurelösung gegeben und zum Schluß etwas kieselsaures Natron (s. Tabelle p. 576).

Aus dem Verhältnis der Niveauhöhen berechnen sich die Zahlen der dritten Kolonne; da letztere aber ihrerseits der absorbierenden Bakterialmasse proportionell sind, so zeigen sie mithin auch das Wachstum der Bakterien an. Diese Zahlen gewinnen durch graphische Darstellung an Anschaulichkeit. Lesen wir auf der Abscissenachse die Zeit, auf der Ordinatenachse die relative Menge des absorbierten Farbstoffes ab, so gibt die erhaltene Linie ein klares Bild von dem Wachstum des *B. coli* (s. Kurve; es sind dieselben Größenverhältnisse in ganzen Zahlen genommen).



Es ergab sich:

Untersucht wurde	Das Verhältnis der Niveauhöhe	Das Verhältnis d. absorbierenden Farbstoffmenge	Dasselbe in graphischer Darstellung
sofort nach der Aussaat	1	0	0
nach 2 Stunden	1,04	0,038	3
" 4 "	1,2	0,16	12
" 5 "	1,6	0,37	28
" 6 "	1,6	0,37	28
" 7 "	1,64	0,39	29
" 8 "	1,64	0,39	29
" 9 "	1,72	0,41	31
" 10 "	1,84	0,45	34
" 11 "	1,84	0,45	34
" 12 "	1,96	0,49	37
" 18 "	2,08	0,52	39
" 24 "	2,48	0,59	44
" 30 "	2,52	0,6	45
" 48 "	2,8	0,64	48

(Schluß folgt.)

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde“ richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Inhalt.

- ✓ **Babes, V.**, Ein 21 Jahre alter Fall von Trichinose mit lebenden Trichinen, p. 541.
- Bail, Oskar und Weil, Edmund**, Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte. (Schluß), p. 546.
- Bosc, F. J.**, Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires). IV. La Syphilis. (Forts.), p. 509.
- Breinel, Anton, Kinghorn, Allan und Todd, John L.**, Attempts to transmit spirochaetes by the bites of Cimex lectularius, p. 537.
- Cardamatis, J. und Diamesis, L.**, Die letzte Malariaepidemie in Attika und Böotien, p. 527.
- Clerc, W.**, Notes sur les cestodes d'oiseaux de l'Oural. (Schluß), p. 532.
- Ghon, A. und Mucha, V.**, Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. V. Zur Aetiologie der perinephritischen Abscesse. (Schluß), p. 495.
- Kossel, H.**, Kritik der Dammann-Müssemeierschen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Tiere. (Schluß), p. 489.
- Landsteiner, Karl und Botteri, Albert**, Ueber Verbindungen von Tetanustoxin mit Lipoiden, p. 562.
- Lüdke, H.**, Ueber die Hämolyse durch Galle und die Gewinnung von die Gallen-hämolyse hemmendem Serum. (Schluß), p. 552.
- Mallannah**, Ueber therapeutische Versuche mit einem Pestimpfstoff bei Versuchstieren. (Schluß), p. 567.
- Rodhain, J.**, Filaire infectant le sang chez l'Agama Colonomum dans l'Ubangi, p. 545.
- Saul, E.**, Untersuchungen zur Aetiologie der Tumoren, p. 518.
- Stäpfe, Karl**, Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. (Forts.), p. 503.
- Wersilowa, Marie**, Zur Lehre der hereditären Syphilis, p. 513.
- Wund, Martin**, Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterien species. (Forts.), p. 481.
- Zelikow, J.**, Quantitative Bestimmung der Bakterialmasse durch die kolorimetrische Methode. (Forts.), p. 570.

Nachdruck verboten.

Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterien-species.

[Aus dem Botanischen Institute der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Arthur Meyer.]

Von Martin Wund.

Mit 4 Figuren.

(Fortsetzung.)

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1		2		3		4		5
	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore		G L
	L	G	L	G	L	G	L	G	
Bacillus alvei	3	5	4	7	7	9	12	11	1,7
„ fusiformis	1	1	2	2	5	5	7	7	1
„ carotarum	2	2	3	3	7	7	11	11	1
„ silvaticus	1	1	2	2	4	4	7	7	1
„ tumescens	1	1	2	2	5	5	7	7	1
„ ruminatus	1	1	2	2	5	5	7	7	1
„ subtilis	2	1	3	2	5	4	7	7	0,5
„ sphaericus	1	1	2	2	7	9	9	11	1
„ robur	1	1	2	2	9	0	11	0	1
„ petasites	1	1	2	2	3	3	4	4	1
„ teres	1	1	2	2	7	7	9	11	1
„ simplex	1	1	2	2	7	9	9	11	1
„ cohaerens	1	1	2	2	7	9	9	11	1
„ graveolens	1	1	2	2	3	3	4	4	1
„ Ellenbachensis	1	1	2	2	7	0	9	0	1
„ mycoides	1	1	2	2	7	7	9	11	1
„ pumilus	4	3	5	4	7	9	9	11	0,8
„ megatherium	1	1	2	2	4	7	7	11	1
„ asterosporus	3	5	4	7	9	0	11	0	1,7
„ lactis	1	1	2	2	7	0	9	0	1
„ lacticola	1	1	2	2	7	0	9	0	1
„ parvus	1	1	2	2	5	7	7	11	1

Versuch XIII.

801 mg Sauerstoff im Liter.

In der Glasglocke befand sich ein Gasgemisch aus 1 Volumen Luft und 1 Volumen Sauerstoff.

Kulturtemperatur 14—21° C.

Dauer des Versuches vom 14. Februar bis 1. März 1905.

Tage, an denen die Kulturen in der Glasglocke untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Nacht-		Tages-		Datum	Nacht-		Tages-	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
14. Febr.	16	20	19	22	22. Febr.	14	16	17	20
15. „	17	21	18	20	23. „	15	16	17	20
16. „	15	20	17	20	24. „	15	16	18	20
17. „	16	19	17	20	25. „	14	16	17	20
18. „	17	20	18	22	27. „	15	16	18	20
20. „	15	20	18	21	28. „	14	16	17	21
21. „	15	17	17	20	1. März	15	16	17	20

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	G	L	G	L	G	L	G
<i>Bacillus alvei</i>	18	0	20	0	23	0	24	0
„ <i>fusiformis</i>	16	18	17	20	20	0	23	0
„ <i>carotarum</i>	16	18	17	20	20	23	23	27
„ <i>silvaticus</i>	16	18	17	20	20	23	23	27
„ <i>tumescens</i>	16	18	17	20	18	23	20	27
„ <i>ruminatus</i>	16	18	17	20	18	21	20	23
„ <i>subtilis</i>	16	18	17	20	18	23	20	27
„ <i>sphaericus</i>	16	18	17	20	20	23	23	27
„ <i>robur</i>	16	18	17	20	20	23	23	27
„ <i>petasites</i>	16	18	17	20	18	23	20	27
„ <i>teres</i>	16	18	17	20	18	23	20	27
„ <i>simplex</i>	16	18	17	20	20	0	23	0
„ <i>cohaerens</i>	16	18	17	20	20	0	23	0
„ <i>graveolens</i>	16	18	17	20	20	23	23	27
„ <i>Ellenbachensis</i>	16	18	17	20	20	23	23	27
„ <i>mycoides</i>	16	18	17	20	20	0	23	0
„ <i>pumilus</i>	16	18	17	20	18	23	20	27
„ <i>megatherium</i>	16	18	17	20	20	23	23	27
„ <i>asterosporus</i>	16	18	17	20	20	0	23	0
„ <i>lactis</i>	16	18	17	20	20	0	23	0
„ <i>lacticola</i>	16	18	17	20	20	0	23	0
„ <i>parvus</i>	16	18	17	20	20	23	23	27

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1 Sporen- keimung		2 Erste sicht- bare Kolonie		3 Erste fertige Spore im Sporangium		4 Erste fertige Spore		5 G L
	L	G	L	G	L	G	L	G	
<i>Bacillus alvei</i>	4	0	6	0	9	0	13	0	0
„ <i>fusiformis</i>	2	4	3	6	6	0	9	0	2
„ <i>carotarum</i>	2	4	3	6	6	9	9	13	2
„ <i>silvaticus</i>	2	4	3	6	6	9	9	13	2
„ <i>tumescens</i>	2	4	3	6	4	9	6	13	2
„ <i>ruminatus</i>	2	4	3	6	4	7	6	9	2
„ <i>subtilis</i>	2	4	3	6	4	9	6	13	2
„ <i>sphaericus</i>	2	4	3	6	6	9	9	13	2
„ <i>robur</i>	2	4	3	6	6	9	9	13	2
„ <i>petasites</i>	2	4	3	6	4	9	6	13	2
„ <i>teres</i>	2	4	3	6	4	9	6	13	2
„ <i>simplex</i>	2	4	3	6	6	0	9	0	2
„ <i>cohaerens</i>	2	4	3	6	6	0	9	0	2
„ <i>graveolens</i>	2	4	3	6	6	9	9	13	2
„ <i>Ellenbachensis</i>	2	4	3	6	6	9	9	13	2
„ <i>mycoides</i>	2	4	3	6	6	0	9	0	2
„ <i>pumilus</i>	2	4	3	6	4	9	6	13	2
„ <i>megatherium</i>	2	4	3	6	6	9	9	13	2
„ <i>asterosporus</i>	2	4	3	6	6	0	9	0	2
„ <i>lactis</i>	2	4	3	6	6	0	9	0	2
„ <i>lacticola</i>	2	4	3	6	6	0	9	0	2
„ <i>parvus</i>	2	4	3	6	6	9	9	13	2

Versuch XIV.

1061 mg Sauerstoff im Liter.

In der Glasglocke befand sich ein Gasgemisch von 1 Volumen Luft und 3 Volumen Sauerstoff.

Kulturtemperatur 15–22° C.

Dauer des Versuches vom 25. Januar bis 8. Februar 1905.

Tage, an denen die Kulturen in der Glasglocke untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Nacht-		Tages-		Datum	Nacht-		Tages-	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
25. Jan.	16	20	17	22	7. Febr.	16	19	20	22
26. "	15	19	18	21	8. "	16	19	18	22
27. "	16	20	17	20	9. "	15	20	17	21
28. "	16	20	16	22	10. "	16	20	17	22
30. "	15	19	19	22	11. "	15	19	19	22
31. "	16	20	18	21	13. "	15	20	18	20
1. Febr.	16	20	17	20	14. "	16	20	19	22
2. "	15	20	19	21	15. "	17	21	18	20
3. "	17	20	20	22	16. "	15	20	17	20
4. "	16	20	20	22	17. "	16	19	17	20
6. "	15	19	20	22	18. "	17	20	18	22

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	G	L	G	L	G	L	G
<i>Bacillus alvei</i>	31. I.	3. II.	1. II.	6	3	0	6	0
" <i>fusiformis</i>	30. I.	8. II.	31	10	1	0	3	0
" <i>carotarium</i>	29. I.	30. I.	30	31	1	16	3	18. II.
" <i>silvaticus</i>	28. I.	3	30	6	31	8	1	10
" <i>tumescens</i>	27	30	28	31	30	3	3	6
" <i>ruminatus</i>	27	29	28	30	30	31	1	3
" <i>subtilis</i>	29	30	30	31	3	3	6	6
" <i>sphaericus</i>	30	3	31	6	3	10	6	13
" <i>robur</i>	27	29	28	30	30	31	3	3
" <i>petasites</i>	28	30	30	31	31	3	1	5
" <i>teres</i>	27	30	28	31	3	6	6	10
" <i>simplex</i>	27	3	28	5	1	10	3	13
" <i>cohaerens</i>	27	3	28	6	3	0	6	0
" <i>graveolens</i>	29	30	30	31	1	6	3	13
" <i>Ellenbachensis</i>	27	30	28	31	3	10	6	13
" <i>mycoides</i>	30	3	31	6	3	13	6	16
" <i>pumilus</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>megatherium</i>	27	30	28	31	30	3	1	6
" <i>asterosporus</i>	27	0	28	0	3	0	6	0
" <i>lactis</i>	27	30	28	31	3	0	6	0
" <i>lacticola</i>	29	3	30	6	3	0	6	0
" <i>parvus</i>	29	30	30	31	3	10	6	13

Ungerechnete Tabelle.

Bakterienart	1		2		3		4		5
	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore		V L
	L	V	L	V	L	V	L	V	
<i>Bacillus simplex</i>	10	12	12	14	14	17	17	19	1,2
„ <i>tumescens</i>	4	5	6	7	11	13	14	17	1,3
„ <i>subtilis</i>	7	9	9	11	13	14	17	17	1,3
„ <i>alvei</i>	10	14	12	16	14	0	17	0	1,4
„ <i>silvaticus</i>	4	6	6	8	12	14	14	19	1,5
„ <i>robur</i>	4	6	6	8	10	12	14	17	1,5
„ <i>megatherium</i>	8	11	10	14	12	17	15	19	1,4
„ <i>teres</i>	7	9	9	11	11	13	13	17	1,3
„ <i>parvus</i>	4	5	6	7	8	10	12	14	1,2
„ <i>lactis</i>	6	8	8	10	12	15	14	19	1,2
„ <i>lacticola</i>	6	8	8	10	12	14	14	17	1,2
„ <i>sphaericus</i>	7	12	8	14	12	16	15	19	1,7
„ <i>asterosporus</i>	4	3	6	4	8	12	12	14	0,8
„ <i>carotarum</i>	4	7	6	8	12	15	19	22	1,6
„ <i>cohaerens</i>	4	5	6	7	12	13	14	17	1,2
„ <i>ruminatus</i>	4	5	6	7	12	13	17	19	1,2
„ <i>fusiformis</i>	4	0	6	0	12	0	17	0	0
„ <i>graveolens</i>	4	5	6	7	12	14	17	19	1,2
„ <i>petasites</i>	7	9	9	11	13	14	15	17	1,3
„ <i>pumilus</i>	4	8	6	10	12	14	14	17	2,0
„ <i>mycoides</i>	4	0	6	0	12	0	19	0	0
„ <i>Ellenbachensis</i>	4	6	6	8	12	14	19	22	1,5

Dieser Versuch zeigte so auffallende Abweichungen von den vorhergehenden Versuchen, daß ich einen Versuchsfehler in der ungleichen Beschaffenheit des verwendeten Agars suchen zu müssen glaubte. Durch zwei völlig übereinstimmende Versuche mit Agar von einer und derselben Portion wurde diese Annahme erwiesen. Das Resultat dieser Kontrollversuche war folgendes:

Kontrollversuch XIV.

1061 mg Sauerstoff im Liter.

In der Glasglocke befand sich ein Gasgemisch von 1 Volumen Luft und 3 Volumen Sauerstoff.

Kulturtemperatur 16–21° C.

Dauer des Versuches vom 17. bis 30. Juni 1905.

Tage, an denen die Kulturen in der Glasglocke untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Minimum	Maximum ¹⁾	Datum	Minimum	Maximum ¹⁾
17. Juni	18	21	24. Juni	17	20
19. „	17	20	26. „	17	20
20. „	16	20	27. „	16	20
21. „	18	20	28. „	17	20
22. „	17	20	29. „	18	20
23. „	18	21	30. „	17	20

1) Abgelesen morgens 9 Uhr.

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	G	L	G	L	G	L	G
<i>Bacillus alvei</i>	20	21	21	22	23	0	26	0
„ <i>fusiformis</i>	19	20	20	21	21	0	23	0
„ <i>carotarium</i>	19	21	20	22	23	26	26	29
„ <i>silvaticus</i>	19	20	20	21	21	24	23	27
„ <i>tumescens</i>	18	20	19	21	21	22	23	24
„ <i>ruminatus</i>	18	20	19	21	21	22	23	24
„ <i>subtilis</i>	18	19	19	20	23	24	26	27
„ <i>sphaericus</i>	19	21	20	22	21	24	23	27
„ <i>robur</i>	18	20	19	21	21	22	26	29
„ <i>petasites</i>	18	19	19	20	21	24	23	27
„ <i>teres</i>	18	20	19	21	21	22	26	27
„ <i>simplex</i>	18	20	19	21	21	24	23	27
„ <i>cohaerens</i>	18	20	19	21	21	26	23	29
„ <i>graveolens</i>	18	19	19	20	21	22	23	24
„ <i>Ellenbachensis</i>	18	19	19	20	21	22	23	24
„ <i>mycoides</i>	18	21	19	22	21	26	23	29
„ <i>pumilus</i>	19	22	20	24	21	0	23	0
„ <i>megatherium</i>	18	20	19	21	23	27	26	29
„ <i>asterosporus</i>	19	20	20	21	23	0	26	0
„ <i>lactis</i>	18	20	19	21	21	0	23	0
„ <i>lacticola</i>	18	21	19	22	23	0	28	0
„ <i>parvus</i>	18	19	19	20	21	22	23	29

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1 Sporen- keimung		2 Erste sicht- bare Kolonie		3 Erste fertige Spore im Sporangium		4 Erste fertige Spore		5 G L
	L	G	L	G	L	G	L	G	
<i>Bacillus alvei</i>	3	4	4	5	6	0	9	0	1,3
„ <i>fusiformis</i>	2	3	3	4	4	0	6	0	1,5
„ <i>carotarium</i>	2	4	3	5	6	9	9	12	2
„ <i>silvaticus</i>	2	3	3	4	4	7	6	10	1,5
„ <i>tumescens</i>	1	3	2	4	4	5	6	7	3
„ <i>ruminatus</i>	1	3	2	4	4	5	6	7	3
„ <i>subtilis</i>	1	2	2	3	6	7	9	10	2
„ <i>sphaericus</i>	2	4	3	5	4	7	6	10	2
„ <i>robur</i>	1	3	2	4	4	5	9	12	3
„ <i>petasites</i>	1	2	2	3	4	7	6	10	2
„ <i>teres</i>	1	3	2	4	4	5	9	10	3
„ <i>simplex</i>	1	3	2	4	4	7	6	10	3
„ <i>cohaerens</i>	1	3	2	4	4	9	6	12	3
„ <i>graveolens</i>	1	2	2	3	4	5	6	7	2
„ <i>mycoides</i>	1	4	2	5	4	9	6	12	4
„ <i>pumilus</i>	2	5	3	7	4	0	6	0	2,5
„ <i>megatherium</i>	1	3	2	4	6	10	9	12	3
„ <i>asterosporus</i>	2	3	3	4	6	0	9	0	1,5
„ <i>lactis</i>	1	3	2	4	4	0	6	0	3
„ <i>lacticola</i>	1	4	2	5	6	0	11	0	4
„ <i>parvus</i>	1	2	2	3	4	5	6	7	2
„ <i>Ellenbachensis</i>	1	2	2	3	4	5	6	12	2

D. Versuch mit reinem Sauerstoff (Konzentration 1336 mg im Liter bei 15° C und 750 mm Barometerstand).

Als Kulturgefäß diente der im vorhergehenden Versuche C beschriebene Apparat; der gebrauchte Sauerstoff wurde aus chlórsaurem Kali und Braunstein hergestellt und in der beschriebenen Weise gereinigt.

Versuch XV.

1336 mg im Liter.

In der Glasglocke befindet sich reiner Sauerstoff bei ca. 750 mm Barometerstand. Kulturtemperatur 14–21° C.

Dauer des Versuches vom 5. November bis 1. Dezember 1905.

Tage, an denen die Kulturen in der Glasglocke untersucht wurden und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Tages-		Nacht-		Datum	Tages-		Nacht-	
	Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.		Minim.	Maxim.	Minim.	Maxim.
5. Nov.	14	16	17	20	18. Nov.	14	19	17	19
6. "	14	16	16	17	*19. "	16	19	17	19
7. "	15	16	17	19	20. "	16	19	18	20
8. "	16	19	17	19	21. "	16	18	17	20
9. "	18	19	18	19	*22. "	16	19	17	20
10. "	17	19	18	19	23. "	16	20	17	20
*11. "	15	19	17	19	24. "	16	19	17	20
12. "	17	20	17	19	*25. "	16	19	18	20
13. "	14	21	16	19	26. "	16	19	17	20
*14. "	15	18	16	19	28. "	15	19	17	20
*15. "	14	18	17	19	*29. "	14	16	18	20
16. "	14	18	15	18	30. "	15	17	18	20
*17. "	14	18	16	19	*1. Dez.	15	18	18	20

Die fett gedruckten Tage sind die, an denen die Kulturen der Tabelle A, die mit dem * versehenen Tage die, an denen die Kulturen der Tabelle B untersucht wurden.

Tabelle A über die Beobachtungen (begonnen am 5. November 1904).

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	S ¹⁾	L	S	L	S	L	S
<i>Bacillus alvei</i>	15. XI.	0	17	0	21	0	26	0
" <i>mycoides</i>	15. XI.	14	9	17	11	21	16	28
" <i>sphaericus</i>	8	14	9	17	18	23	22	28
" <i>subtilis</i>	9	13	10	17	16	21	18	28
" <i>robur</i>	8	13	9	14	14	17	17	21
" <i>megatherium</i>	8	13	9	14	15	17	18	21
" <i>cohaerens</i>	7	13	8	14	15	21	18	28
" <i>asterosporus</i>	8	13	9	14	16	0	20	0
" <i>lactis</i>	8	13	9	14	15	0	19	0
" <i>lacticola</i>	8	13	9	14	17	0	22	0
" <i>Ellenbachensis</i>	9	13	10	14	17	21	22	28
" <i>silvaticus</i>	8	13	9	14	13	17	15	21
" <i>parvus</i>	8	14	9	17	11	21	16	28
" <i>teres</i>	8	13	9	14	17	0	22	0

1) S bedeutet Entwicklung in der den reinen Sauerstoff enthaltenden Glasglocke an den durch Zahlen angegebenen Tagen.

Tabelle B über die Beobachtungen (begonnen am 8. November 1904).

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	S ¹⁾	L	S	L	S	L	S
<i>Bacillus tumescens</i>	9	14	10	15	13	22	15	29
„ <i>ruminatus</i>	9	14	10	15	13	19	15	22
„ <i>petasites</i>	9	14	10	15	13	17	15	22
„ <i>carotarum</i>	12	14	13	15	15	19	17	22
„ <i>fusiformis</i>	11	0	13	0	17	0	21	0
„ <i>simplex</i>	9	14	10	15	17	0	19	0
„ <i>graveolens</i>	9	14	10	15	13	17	15	22
„ <i>pumilus</i>	11	14	13	15	15	0	17	0

Versuch XVb²⁾.

1777 mg Sauerstoff im Liter.

Die Kulturen befinden sich in dem Kulturgefäß unter einem Ueberdruck von 5,5 kg Luft.

Dauer des Versuches vom 28. Oktober bis 21. Dezember 1905.

Nur am 21. Dezember wurde untersucht.

Temperaturen, bei welchen die Kulturen wuchsen.

Datum	Minimum	Maximum	Datum	Minimum	Maximum
28. Okt.	15	20	25. Nov.	14	18,5
30. „	14	18	27. „	12	19
31. „	14	18	28. „	14	18
1. Nov.	14	19	29. „	13,5	20,5
2. „	13	18	30. „	13	18,5
3. „	14	18	1. Dez.	13,5	19,5
4. „	15	19	2. „	13	19
6. „	15	19,5	4. „	10	17,5
7. „	14	19,5	5. „	12	16,5
8. „	14	19,5	6. „	13	18
9. „	15,5	18	7. „	12	16,5
10. „	13,5	17,5	8. „	13,5	17
11. „	15	18	9. „	14,5	21
13. „	12	17	11. „	11	18,5
14. „	12	18	12. „	10,5	19,5
15. „	11	16	13. „	12	20
16. „	12	17	14. „	13	21
17. „	12	16,5	15. „	12	18
18. „	12,5	12'	16. „	12	16
20. „	11	18	18. „	13	18
21. „	14	19	19. „	12	19
23. „	11	14	20. „	11	18
24. „	13	19	21. „	12,5	19,5

1) S bedeutet Entwicklung in der den reinen Sauerstoff enthaltenden Glasglocke an den durch Zahlen angegebenen Tagen.

2) Dieser Versuch sollte zeigen, ob bei einem höheren Druck vielleicht nach sehr langer Zeit noch Sporen gebildet werden. Die Kulturen standen unter unverändertem Druck bis 21. Dezember 1905.

Tabelle über die Befunde.

Bakterienart	Sporenkeimung		Sichtbare Kolonie		Fertige Spore im Sporangium		Freie Spore	
	L	C	L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus lactis</i>	31	+	1	+	3	0	5	0
„ <i>Ellenbachensis</i>	30	+	31	+	2	+	4	+
„ <i>tumescens</i>	29	+	30	+	1	+	3	+
„ <i>pumilus</i>	30	0	31	0	2	0	4	0
„ <i>simplex</i>	29	+	30	+	1	0	4	0
„ <i>megatherium</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
„ <i>ruminatus</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
„ <i>petasites</i>	31	+	1	+	3	0	5	0
„ <i>fusiformis</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
„ <i>graveolens</i>	31	+	1	+	3	0	5	0
„ <i>cohaerens</i>	29	+	30	+	1	0	3	0
„ <i>teres</i>	29	+	30	+	1	0	3	0
„ <i>subtilis</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
„ <i>robur</i>	29	+	30	+	1	+	3	+
„ <i>mycoides</i>	30	+	31	+	2	+	4	+
„ <i>lacticola</i>	29	0	30	0	1	0	3	0
„ <i>parvus</i>	29	+	30	+	1	0	3	0
„ <i>asterosporus</i>	30	+	31	0	2	0	4	0
„ <i>alvei</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
„ <i>carotarium</i>	30	+	31	+	3	0	5	0
„ <i>silvaticus</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
„ <i>sphaericus</i>	30	0	31	0	2	0	4	0

Die Untersuchung am 21. Dezember 1905 ergab genauer: *B. carotarium*: Stäbchen mit normaler Glykogenspeicherung, spärlicher Belag. *B. teres*: normale Stäbchen und wenige Schwärmer, spärlicher Belag. *B. mycoides*: nur Sporen, normaler Belag. *B. graveolens*: nur Schwärmer, sehr dünner Belag. *B. tumescens*: typische Involutionsformen und Sporen, Belag von schleimiger Konsistenz. *B. cohaerens*: Stäbchen mit normaler Reservestoffspeicherung, dünner Belag. *B. asterosporus*: nur Schwärmer im Kondenswasser. *B. robur*: Sporen, wenige Sporangien, normaler Belag. *B. Ellenbachensis*: nur Sporen. *B. simplex*: Stäbchen mit Glykogen, mittelstarker Belag. *B. lactis*: Stäbchen mit normaler Reservestoffspeicherung, Belag normal. *B. petasites*: Stäbchen mit normalen Reservestoffen, Belag normal. *B. parvus*: Schwärmer in lebhafter Bewegung, dünner Schleier als Belag. Die übrigen Species zeigten keine Keimung, alle Kulturen wurden nun einige Tage bei Zimmertemperatur belassen und dann bei 28° C in den Brutschrank verbracht. Am 10. Januar hatten sich alle Species erholt, zeigten nachträglich Keimung bzw. Weiterentwicklung, so daß eine dauernde Schädigung nicht eingetreten war.

Bei dieser Sauerstoffkonzentration zeigten sich zum ersten Male Involutionsformen, und zwar bei *B. silvaticus* und in derselben Form, wie sie ältere Kulturen dieser Species sonst zeigten.

Was die Reservestoffspeicherung anbetrifft, so war Volutin bei den betreffenden Species (*B. sphaericus*, *robur*, *lactis*, *lacticola*, *Ellenbachensis*) ganz normal, während die Fettspeicherung verschiedenartig war, so hatten *B. robur*, *megatherium*, *petasites*, *lacticola*, *tumescens*, *ruminatus* normale und reichliche, *B. lactis*, *Ellenbachensis*, *graveolens*, *silvaticus* geringere Mengen gespeichert, letzteres war auch in Bezug auf Glykogen bei *B. robur*

und teres der Fall, während *B. cohaerens* und *carotarum* sehr starke Glykogenspeicherung zeigte.

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	1		2		3		4		5
	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore		S L
	L	S	L	S	L	S	L	S	
Bacillus alvei	10	0	12	0	16	0	21	0	—
„ sphaericus	3	9	4	12	13	18	17	23	3
„ subtilis	4	8	5	9	11	16	13	23	2
„ robur	3	8	4	9	9	12	12	16	2,7
„ megatherium	3	8	4	9	10	12	13	16	2,7
„ cohaerens	2	8	3	9	10	16	13	23	4
„ asterosporus	3	8	4	9	11	0	15	0	2,7
„ lactis	3	8	4	9	10	0	14	0	2,7
„ lacticola	3	8	4	9	12	0	17	0	2,7
„ silvaticus	3	8	4	9	8	12	10	16	2,7
„ parvus	3	9	4	12	6	16	11	23	3
„ teres	3	8	4	9	12	0	17	0	2,7
„ tumescens	1	6	2	7	5	14	7	21	6
„ ruminatus	1	6	2	7	5	11	7	14	6
„ petasites	1	6	2	7	5	11	7	14	6
„ carotarum	4	6	5	7	7	11	9	14	1,5
„ fusiformis	3	0	5	0	9	0	13	0	—
„ simplex	1	6	2	7	9	0	19	0	6
„ graveolens	1	6	2	7	5	7	7	14	6
„ pumilis	3	6	5	7	7	0	9	0	2
„ mycoides	3	9	4	12	6	16	11	23	3
„ Ellenbachensis	3	6	2	7	5	7	7	14	2

E. Versuche mit komprimierter Luft.

Zu den Versuchen diente ein von Herrn Professor Meyer konstruierter Apparat, dessen genaue Beschreibung im Centralblatt für Bakteriologie (Abt. II. Bd. XVI. 1906. p. 386) zu finden ist. Hier soll nur das zum Verständnis der Versuche Nötige darüber mitgeteilt werden.

Zur Aufnahme der Kulturen dient ein cylindrisches, nur oben offenes Gefäß aus Kupfer von 2000 ccm Inhalt. Dasselbe besitzt einen 3,5 cm breiten, mit Rillen versehenen Rand, auf welchen der gleichgestellte Rand eines aus Phosphorbronze gefertigten Deckels paßt. Der Deckel trägt 1) ein Einlaßrohr mit Ventilhahn, mit ersterem verbunden ein bis 25 kg Ueberdruck brauchbares Manometer, auf dessen Skala noch $\frac{1}{4}$ kg Druck gut abgelesen werden kann; 2) ein Auslaßrohr mit Ventilhahn und einem Sicherheitsventil. Der Deckel wird mittels eines am Kulturgefäß befestigten Bügels, durch welchen eine Schraube läuft, aufgepreßt. Zur Dichtung dient eine Gummischeibe.

Das Kulturgefäß wird bei den Versuchen durch ein an das Einlaßrohr angeschraubtes Kupferrohr mit einer Stahlbombe verbunden, welche komprimierte Luft enthält. Die Luft durchstreicht, ehe sie in das Kulturgefäß eintritt, ein mit Manometer versehenes Reduzierventil, welches vor dem Einlassen der Luft auf den gewünschten Druck eingestellt wird.

Man bringt also die Kulturen in den Kulturraum, auf dessen Boden etwas Wasser gegossen ist, schließt den Kulturraum durch Deckel und Schraube, preßt so lange Luft unter dem gewünschten Drucke ein, bis das Manometer des Kulturraums den gewünschten Druck in Kilogramm anzeigt.

Für die Versuche wurde unter folgenden Ueberdrucken (abgelesen am Federmanometer) stehende Luft verwendet:

	kg	Temperatur bei Einstellung des Druckes
Versuch XVI	7	20°
Versuch XVII	10	17°
Versuch XVIII	15	20°

Die Berechnung wurde in der auf Seite 394 der Abhandlung des Herrn Prof. Meyer angegebenen Weise vorgenommen.

Versuch XVI enthielt also bei einem Druck von
760 mm + 7 kg Luft von 20° C = 2163 mg Sauerstoff
Versuch XVII bei einem Druck von
760 mm + 10 kg Luft von 17° C = 3002 mg Sauerstoff
Versuch XVIII bei einem Druck von
760 mm + 15 kg Luft von 20° C = 4317 mg Sauerstoff
Eingeschaltet wurde der Versuch XV b.

Versuch XVI.

2163 mg Sauerstoff im Liter.

Die Kulturen befinden sich in dem Kulturgefäß unter einem Ueberdruck von 7 kg Luft.

Kulturtemperatur 17–20° C.

Dauer des Versuches A vom 19. bis 30. August 1905; B vom 23. bis 30. August 1905.

Tage, an denen die Kulturen in dem Kulturgefäß untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Minim.	Maxim.	Datum	Minim.	Maxim.
19. Aug.		20	25. Aug.	18	20
21. "	18	20	*26. "	18	20
22. "	18	20	28. "	17	20
*23. "	18	20	29. "	16	20
24. "	18	20	*30. "	17	20

Die fettgedruckten Zahlen bezeichnen die Tage, an denen die Kulturen der Tabelle A untersucht wurden.

Die mit * bezeichneten Zahlen bezeichnen die Tage, an denen die Kulturen der Tabelle B untersucht wurden.

Tabelle A über die Beobachtungen (begonnen am 19. August 1905).

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C ¹⁾	L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus asterosporus</i>	20	19–23	21	26	25	0	28	0
" <i>sphaericus</i>	20	23–26	21	0	24	0	26	0
" <i>lacticola</i>	20	0	21	0	26	0	28	0
" <i>mycoides</i>	21	0	22	0	24	0	26	0
" <i>rubor</i>	20	19–23	21	23	24	0	26	0
" <i>parvus</i>	20	19–23	21	23	24	0	26	0
" <i>subtilis</i>	20	19–23	21	26	24	0	26	0
" <i>teres</i>	20	23–26	21	26	24	0	26	0
" <i>silvaticus</i>	20	19–23	21	23	24	0	28	0
" <i>cohaerens</i>	20	26	21	0	23	0	24	0
" <i>megatherium</i>	20	23	21	30	22	0	24	0
" <i>alvei</i>	20	0	21	0	24	0	26	0
" <i>tumescens</i>	20	19–23	21	26	24	0	28	0
" <i>lactis</i>	20	0	21	0	24	0	28	0
" <i>ruminatus</i>	21	19–23	22	26	24	0	26	0

1) C bedeutet die Entwicklung der im Kulturgefäß unter Druck befindlichen Kulturen an den durch Zahlen angegebenen Tagen.

Tabelle B über die Beobachtungen (begonnen am 23. August 1905).

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C ¹⁾	L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus fusiformis</i>	25	0	26	0	28	0	30	0
„ <i>Ellenbachensis</i>	24	26—30	25	0	28	0	30	0
„ <i>petasites</i>	24	26—30	25	0	26	0	28	0
„ <i>pumilus</i>	24	0	26	0	28	0	30	0
„ <i>graveolens</i>	24	26—30	25	0	28	0	30	0
„ <i>simplex</i>	24	26—30	25	30	28	0	30	0
„ <i>carotarum</i>	24	26—30	25	30	28	0	30	0

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	Sporenkeimung		Keimungs- eintritt (ungefähr)	C L	Nachträg- l. Keimung in Luft	Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L ²⁾	C ³⁾				L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus asterosporus</i>	1	0—4	3	3	+	2	7	6	0	9	0
„ <i>sphaericus</i>	1	4—7	6	6	+	2	0	5	0	7	0
„ <i>robur</i>	1	0—4	3	3	+	2	4	5	0	7	0
„ <i>parvus</i>	1	0—4	3	3	+	2	4	5	0	7	0
„ <i>subtilis</i>	1	0—4	3	3	+	2	7	5	0	7	0
„ <i>teres</i>	1	4—7	5	5	+	2	7	5	0	7	0
„ <i>silvaticus</i>	1	0—4	3	3	+	2	4	5	0	9	0
„ <i>cohaerens</i>	1	4—7	6	6	+	2	0	4	0	5	0
„ <i>megatherium</i>	1	0—4	4	4	+	2	8	3	0	5	0
„ <i>alvei</i>	1	0—4	0	0	+	2	7	5	0	7	0
„ <i>tumescens</i>	1	0—4	3	3	+	2	7	5	0	9	0
„ <i>ruminatus</i>	2	0	4	2	+	3	7	5	0	7	0
„ <i>Ellenbachensis</i>	1	3—7	6	6	+	2	0	5	0	7	0
„ <i>petasites</i>	1	3—7	6	6	+	2	0	3	0	5	0
„ <i>graveolens</i>	1	3—7	6	6	+	2	0	5	0	7	0
„ <i>simplex</i>	1	3—7	4	4	+	2	7	5	0	7	0
„ <i>carotarum</i>	1	3—7	4	4	+	2	7	5	0	7	0

Alle untersuchten Species keimten nachträglich in Luft.

Versuch XVII.

3002 mg Sauerstoff im Liter.

Die Kulturen befanden sich in dem Kulturgefäß unter einem Ueberdruck von 10 kg Luft.

Kulturtemperatur 14—19° C.

Dauer des Versuches vom 25. September bis 13. Oktober 1905.

Tage, an denen die Kulturen in dem Kulturgefäß untersucht wurden und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Minim.	Maxim.	Datum	Minim.	Maxim.
25. September	15	17	5. Oktober	16	18
26. „	14	17	6. „	15	19
27. „	15	17	7. „	14	16
28. „	14	16	9. „	13	15
29. „	15	17	10. „	13	16
30. „	15	17	11. „	14	17
2. Oktober	16	18	12. „	13	17
3. „	16	19	13. „	13	17
4. „	16	18			

1) C bedeutet die Entwicklung der im Kulturgefäß unter Druck befindlichen Kulturen an den durch Zahlen angegebenen Tagen.

2) L = Eintritt der Entwicklung in Luft nach Tagen.

3) C = beobachtet nach Tagen unter Druck, kann aber auch früher eingetreten sein.

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C	L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus alvei</i>	28. IX.	0	29	0	30	0	2. X.	0
„ <i>asterosporus</i>	28	6.—9. X.	29	0	30	0	2	0
„ <i>subtilis</i>	29	6.—9. X.	30	0	2	0	3	0
„ <i>megatherium</i>	29	0	30	0	2	0	3	0
„ <i>carotarum</i>	29	0	30	0	2	0	3	0
„ <i>sphaericus</i>	28	0	29	0	30	0	2	0
„ <i>mycoides</i>	28	0	29	0	30	0	2	0
„ <i>ruminatus</i>	28	9.—11. X.	29	0	30	0	2	0
„ <i>silvaticus</i>	29	9.—11. X.	30	0	2	0	3	0
„ <i>pumilus</i>	29	0	30	0	2	0	3	0
„ <i>cohaerens</i>	28	0	29	0	2	0	3	0
„ <i>robur</i>	28	9.—11. X.	29	0	30	0	2	0
„ <i>lactis</i>	29	0	30	0	2	0	3	0
„ <i>lacticola</i>	29	0	30	0	2	0	3	0
„ <i>teres</i>	28	0	29	0	30	0	2	0
„ <i>petasites</i>	28	9.—11. X.	29	0	30	0	2	0
„ <i>Ellenbachensis</i>	28	0	29	0	30	0	2	0
„ <i>fusiformis</i>	28	0	29	0	30	0	2	0
„ <i>graveolens</i>	29	0	30	0	2	0	3	0
„ <i>simplex</i>	28	0	29	0	30	0	2	0
„ <i>tumescens</i>	28	0	29	0	30	0	2	0
„ <i>parvus</i>	28	6.—9. X.	29	9.—11. X.	30	0	2	0

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	Sporenkeimung		Keimungseintritt (ungefähr) in C	C	Nachträgliche Keimung in Luft	Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C				L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus asterosporus</i>	3	11—14	12	4	+	4	0	5	0	7	0
„ <i>subtilis</i>	4	11—14	12	3	+	5	0	7	0	8	0
„ <i>ruminatus</i>	3	14—16	15	5	+	4	0	5	0	7	0
„ <i>silvaticus</i>	4	14—16	15	3,8	+	5	0	7	0	8	0
„ <i>robur</i>	3	14—16	15	5	+	4	0	5	0	7	0
„ <i>petasites</i>	3	14—16	15	5	+	4	0	5	0	7	0
„ <i>parvus</i>	3	11—14	12	4	+	4	14—16	5	0	7	0

Alle untersuchten Species keimten nachträglich in Luft.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Bacterium pneumoniae simile (nov. var.).

An organism isolated from a case of tropical febrile splenomegaly.

By Paul G. Woolley, M. D.,

Chief of the Siamese Government Serum Laboratory, Phra Patom, Siam.

During the past year I have been studying cases of febrile splenomegaly in natives of the Philippines, in hope that I might be able to discover the Leishman bodies. So far as this object is concerned the labor has been in vain. But in one such case, one that beside the symptoms of tropical splenomegaly presented the signs usually ascribed to the latter stages of Bandi's disease, an organism was encountered that seems worth reporting.

Before proceeding to the description of this organism I should say that other writers have described organisms in various forms of splenomegaly, but their reports have been inaccessible to me. I regret very much that it is therefore impossible for me to compare the characteristics of the organism I wish to report with those of the ones observed in similar cases, before publishing my observations.

In a paper written in collaboration by Drs. Musgrave, Wherry, and me, on the subject of tropical splenomegaly, Dr. Wherry¹⁾ called attention to an organism that he was able to isolate from one of our cases, but which he was not able to cultivate continuously. It was a small coccus-like body that produced a slight cloudiness on the surface of glucose-ascitic-agar slant cultures. It resisted transplantation.

The organism that I wish to describe was obtained in pure culture from the spleen both before and after death. No culture could be obtained from any of the other organs.

The primary cultures on glycerine agar and coagulated horse serum showed after 48 hours, numerous, minute, discrete, translucent, moist, colonies. Transplants to alkaline (1 perc. to phenolphthalein) and acid agar, glycerine, glucose, and lactose agar, and blood serum, showed after 24 to 36 hours, fine, almost transparent, moist colonies, that increased but little in size during the four or five days that they retain — their vitality. In glucose, saccharose, and inulin bouillon, growth was barely perceptible and took the form of a fine flocculent sediment. Milk was acidified in 24 hours, coagulated in 72 hours, and the casein subsequently separated leaving, in about 6 days, a clear pink supernatant whey. On potato no growth was visible but it nevertheless occurred.

These organisms thrived best and lived longest in milk and on potato. They did not form indol. Fermentation of sugars took place to but a limited extent, and without the formation of gas. In glucose the increase of acidity was equivalent to $0,2 \text{ c.c. } \frac{N}{20} \text{ NaOH}$, in lactose to $0,1 \text{ c.c.}$, in saccharose to $0,20 \text{ c.c.}$, and in inulin to $0,25 \text{ c.c.}$ These figures refer to the measured acidity in $1,0 \text{ c.c.}$ of the culture medium, titrated to phenolphthalein.

The organism showed no evidence of spore-formation, was non-

1) Musgrave, Wherry, and Woolley, Johns Hopkins Hospital Bulletin. 1906. Jan.

motile, not encapsulated, was pleomorphic, and stained by Gram's method. When young and vigorous and carefully stained it appeared as a very small polar stained bacillus, resembling the plague bacillus in all but its size.

A rabbit was inoculated subcutaneously with 1 c.c. of a 72 hour old culture, without producing any ill effect.

A monkey (*M. cynomolgus*) was inoculated with a similar dose and subsequently ran a high irregular temperature until it was chloroformed. The organism was recovered from the blood but from none of the other organs.

A second monkey was treated with a similar dose with no effect other than a mild irregular fever. It died some weeks later but at autopsy showed no sign of disease due to the organism injected, and this organism was not recovered.

Other monkeys inoculated with the blood and spleen juice of the first monkey were alive and perfectly well some months after inoculation, though one of them showed for a time an irregular temperature.

In sections made from the spleen of the human case there were clumps of bacilli that had the morphologic and tinctorial characters of the organism isolated in cultures.

This organism is reported, not because I think it the cause of tropical splenomegaly, but because I think it may be one of the causes of the disease which I believe is not an entity. It seems very probable that the etiology of the cases of this tropical symptom complex is various, and as I have already suggested¹⁾, that the condition of the intestinal mucosa, which is injured so frequently in the tropics, and which in this case was ulcerated, may bear an important causative relation to the febrile cases of tropical splenomegaly.

Nachdruck verboten.

Ueber die Bedeutung des von einigen pathogenen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe unter anaëroben Bedingungen produzierten Gases für die Differentialdiagnose.

[Aus dem hygienischen Institute der kaiserl. Universität Jurjew-Dorpat.
(Direktor: Prof. Dr. E. A. Schepilewsky).]

Von Johannes Stamm.

Die Frage, ob das quantitative Verhältnis der Kohlensäure zum Wasserstoff im Bakteriengase, welches aus Traubenzuckerbouillon unter anaëroben Bedingungen produziert wird, zu differentialdiagnostischen Zwecken dienen könnte, erregte schon seit einer Reihe von Jahren das Interesse vieler Forscher. In vorstehender Arbeit hoffe ich einen Beitrag zur Klärung dieser Frage zu liefern und die Verwendung des genannten Verhältnisses zur Differentialdiagnose für die von mir untersuchten Arten in Abrede stellen zu können. Bevor ich auf dieses Thema eingehe, möchte ich einiges über die Beziehungen der Stoffwechselprodukte zur Ernährung der Bakterien und zum Nährboden im allgemeinen an-

1) Woolley, Philippine Journal of Science. 1906. June.

führen. So wie die Ernährung der Bakterien, als ein außerordentlich komplizierter Prozeß, spielt auch die Zusammensetzung des Nährbodens eine große Rolle bei der Produktion gasiger Stoffwechselprodukte. Nach Gotschlich, bei Kolle-Wassermann, können die Stoffwechselprodukte ihrer physiologischen Dignität und Herkunft nach 1) Restbestandteile des Nährmaterials sein, 2) echte Sekrete, wie Fermente, die das Nährmaterial durch hydrolytische Spaltung zur Assimilation geeignet machen, 3) echte Exkrete sein. Wollten wir nun für die gasigen Stoffwechselprodukte quantitative Konstante, die zur Differentialdiagnose verwertbar wären, feststellen, so müssen wir vor allem die Schwierigkeiten, die uns hier in den Weg treten, in Betracht ziehen. Bei Gotschlich (1) finden wir eine Reihe von Erwägungen, die ich in Kürze anführen will. 1) Müßten wir über die spezifischen Ansprüche, die eine jede Art an das Nährmaterial stellt, orientiert sein. 2) Müßte das Anpassungsvermögen an künstliche Nährböden, an die Konzentration und Reaktion der letzteren, sowie auch das Optimum der Temperatur festgestellt werden. Weiter muß von seiten des Nährbodens erwogen werden, daß der Nährwert eines Stoffes durch die Anwesenheit anderer gesteigert werden kann und daß die Ernährung der Bakterien in verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung möglicherweise ganz verschiedener Nährstoffe bedarf. Außerdem ist es möglich, wie Hesse (2) behauptet, daß das Verhältnis zwischen plastischem Stoffwechsel und Atmung in einer jungen Kultur ganz anders ist als in der alternden.

Alles dieses gibt fraglos Veranlassung zu Schwankungen in den quantitativen Verhältnissen der Ingredienzien des Bakteriengases untereinander, und da wir bis jetzt noch nicht im stande sind, allen diesen Anforderungen gerecht zu werden, so ist uns keine Aussicht geboten, allgemeine Gesetze und quantitative Konstante für diese Verhältnisse aufstellen zu können.

Wie bei vielen Fragen, gehen auch hier die Anschauungen der Forscher auseinander. Ein Teil spricht sich für die Möglichkeit der Verwendung bewußten Verhältnisses zur Differentialdiagnose aus. Der andere verhält sich skeptisch oder verneint die Möglichkeit. Schließlich sind die Bakteriengase, die unter genannten Bedingungen produziert werden, von vielen Autoren gelegentlich zwar analysiert worden, jedoch haben sie ihre Meinung in Bezug auf die Verwendung dieses Kriteriums zur Differentialdiagnose nicht ausgesprochen.

1890 untersuchte Th. Smith (3) als erster mit dem Gärungskölbchen das Gas von Hog-Cholera und Coli-Bacillen aus Zuckerbouillon und fand, daß es aus 1 Teil CO_2 und 2 Teilen H besteht. Darauf (1893) stellte er (4) für den Colibacillus die Formel $\frac{\text{H}}{\text{CO}_2} = \frac{2}{1}$ und für den Bac. cloacae Jordan die Formel $\frac{\text{H}}{\text{CO}_2} = \frac{1}{2}$ oder $\frac{1}{3}$ auf. Smith weist die Voraussetzung einiger Autoren, daß die Gasbildung ein schwankendes Kriterium sei, auf Grund seiner Erfahrungen zurück. 1895 wurden von Th. Smith (5) die Gase des Bact. coli commune, der Hog-Cholera bacillen, Bac. enteritidis, Bac. typhimurium, eine Formvarietät des Bac. lactis aërogenes und eine Spielart des Bac. oedematis maligni quantitativ analysiert. Es ergab sich für alle diese Arten die Formel $\frac{\text{H}}{\text{CO}_2} = \frac{2}{1}$. Einige Kapselbakterien, die morphologisch dem Bac. lactis aërogenes gleich-

kommen, ergaben die Proportion $\frac{H}{CO_2} = \frac{1}{1+}$. Ferner fand Smith auch einen verflüssigenden Bacillus aus Wasser, welcher fast nur CO_2 bildete neben einer sehr geringen Menge brennbaren Gases. Wie wir aus diesen Arbeiten Smiths entnehmen können, hält er das Verhältnis der Kohlensäure zum Wasserstoff differentialdiagnostisch für verwertbar. Holliger (6) fand für die Zusammensetzung des Gases von *Bact. levans* ein Verhältnis von $CO_2 : H = 2 : 1$, wogegen für *Bact. coli* das umgekehrte $CO_2 : H = 1 : 2$. Auf Grund dieser Resultate unterscheidet Holliger ohne Schwierigkeit das *Bact. levans* vom *Bact. coli*. Früher schon untersuchte Wolffin (7) das Verhältnis der $CO_2 : H$ bei *levans* und *coli*. Es resultierte für *levans* die Proportion $CO_2 : H = 3 : 1$ bis $2 : 1$, für *coli* $CO_2 : H = 1 : 3$. Da die Zusammensetzung bei *levans* keine volle Konstanz aufwies, sondern eine regelmäßige Abnahme der Kohlensäure und entsprechende Zunahme des Wasserstoffes, sogar bis zu 50 Proz., zu konstatieren war, so bezweifelt Verf. die Möglichkeit, die prozentische Zusammensetzung der Gase zur Differentialdiagnose zu verwerten. Verf. weist auf die Angabe von Chantemesse und Widal hin, nach welcher die vom *Bact. coli commune* gebildeten Gase aus nahezu gleichen Teilen von CO_2 und H bestehen. Ferner führt er an, daß es auch Dunbar bekannt ist, daß die prozentische Zusammensetzung der Gase für *B. coli* wechsle. In Anbetracht der eigenen Resultate sowie der Literaturangaben betont Wolffin durchaus die Möglichkeit, daß verschiedene Rassen oder Varietäten der Coli-Gruppe CO_2 und H_2 in jedem beliebigen Verhältnisse liefern.

Die hier ausgedrückte Meinung, daß das Verhältnis der CO_2 zum H zur Differentialdiagnose nicht verwendbar sei, wird auch von Levy (8) unterstützt, der auf Grund seiner Erfahrungen über *B. levans* und *coli* zu dem Schlusse kommt, daß auf das erwähnte Gasverhältnis als unterscheidendes Moment kein übergroßes Gewicht zu legen sei. Strong (9) ist überzeugt, daß das Verhältnis zwischen H und CO_2 kein Unterscheidungsmerkmal bildet. Er untersuchte die Gase von *Bac. Friedländer*, *Bac. Pfeiffer*, *Bac. rhinoscleromatis*, *Bac. lactis aërogenes* verschiedener Provenienz wie auch einiger anderer Bakterien. Ueber wechselndes Verhältnis der CO_2 zu H im Bakteriengase aus Zuckerbouillon könnte ich die Arbeiten von Gärtner (10) und Pammel (11) anführen, jedoch sind sie hier weniger von Interesse, da die Versuchsbedingungen nicht den meinigen entsprachen. Von den oben erwähnten Arbeiten vieler Autoren, die zwar wohl die Gase der von ihnen untersuchten Bakterien analysierten, jedoch ihre Meinung über die Verwendung des bewußten Kriteriums zur Differentialdiagnose nicht geäußert haben, wären einige von Interesse in Bezug auf das Uebereinstimmen mit den von mir erzielten Resultaten.

So z. B. isolierten Ghon und Mucha (12) bei einem Fall von Peritonitis aus der Leiche einen anaëroben Bacillus, dessen Gas, aus Traubenzuckerbouillon, aus 33,33 Proz. CO_2 , 62,34 Proz. H und 4,33 Proz. N bestand.

Bei einem Fall von akuter Meningitis erhielten Ghon, Mucha und Müller (13) aus der Leiche einen anaëroben, dem Influenzabacillus ähnlichen Bacillus, dessen Gas aus 37,98 Proz. CO_2 , 57,89 Proz. H und 4,13 Proz. N zusammengesetzt war. Fremlin (14) analysierte das Gas von Coli-Kulturen des Menschen, des Hundes, der Maus und des

Kaninchens, welches aus schwach alkalischer Traubenzuckerbouillon in 20 Stunden produziert war, und stellte ein Verhältnis von $\text{CO}_2 : \text{H} = 2 : 1$ fest. Die Besprechung dieser Arbeiten lasse ich weiter unten folgen.

In Anbetracht der oben angeführten Meinungsdivergenzen der Autoren Smith, Holliger, Wolffin, Levy und Strong unternahm ich eine Reihe von Analysen des Bakteriengases, welches von verschiedenen Coli-, Paratyphus- und Enteritidis-Arten unter gleichen anaëroben Bedingungen produziert worden war. Der Zweck dieser Untersuchungen war, die Beschaffenheit der Gase kennen zu lernen, um danach die Möglichkeit zu haben, die Frage der Verwendung des quantitativen Verhältnisses der Kohlensäure zum Wasserstoff zu differentialdiagnostischen Zwecken beurteilen zu können.

Da ich mich durch angestellte Versuche überzeugt hatte, daß der Traubenzuckergehalt der Bouillon von 0,5—2 Proz. keine entsprechenden Unterschiede im quantitativen Verhältnisse der CO_2 zu H hervorruft, benutzte ich bei allen Versuchen eine 0,5-proz. Traubenzuckerbouillon. Die Reaktion war eine schwach alkalische. Die Analyse wurde immer gleich nach Sistieren der Gasentwicklung ausgeführt, was bei fast allen Arten nach 48 Stunden der Fall war. Auf die Ausnahmen komme ich noch zurück. Zur Entwicklung des Gases bediente ich mich eines ähnlichen Apparates, wie ihn Salus (15) benutzte, der, wie er angibt, von Prof. Bail konstruiert worden ist¹⁾.

Der bei allen Versuchen gefundene Sauerstoff rührt wohl aller Wahrscheinlichkeit nach aus den die Apparate verbindenden Kapillarrohren her. Der Gasrest besteht zum Teil aus Methan, welches immer nachgewiesen werden konnte, und zum Teil aus einem unverbrennbaren Gase, welches wohl nur N sein dürfte. Schwefelwasserstoff konnte überall nachgewiesen werden. Nachstehende Tabelle gibt die Resultate meiner Analysen wieder. Die Zahlen sind auf 0° und 760 mm Hg reduziert (s. Tabelle p. 594).

Wie wir aus dieser Tabelle ersehen, wird, mit Ausnahme von *Bact. coli commune* und *Bac. enteritidis sporogenes*, von allen anderen Arten ein seiner Zusammensetzung nach gleiches Gas gebildet, das ein Verhältnis von $\text{CO}_2 : \text{H} = 1 : 1,8$ aufweist. Dagegen zeigen *Bact. coli commune* und *Bac. enteritidis sporogenes* ein Verhältnis von $\text{CO}_2 : \text{H} = 1,1 : 1$. Dieses ist jedoch, wie wir weiter sehen werden, nur scheinbar der Fall. Die Angabe Gärtners (16),

1) Der von mir benutzte Apparat bestand aus zwei, mit hermetisch schließenden Gummistöpseln versehenen Kolben, welche untereinander mit einem rechtwinklig gebogenen Glasrohre verbunden waren. Die beiden Enden des Glasrohres reichten bis fast an den Boden eines jeden Kolbens. Außerdem ging durch beide Stöpsel je ein kurzes, rechtwinklig gebogenes Rohr, wovon das eine während der Gärung hermetisch verschlossen war. Der Versuch begann mit dem Beschicken der untereinander verbundenen Kolben mit 450 ccm einer 0,5-proz. Traubenzuckerbouillon. Dieses Quantum genügte, um den einen Kolben bis an den Stöpsel und den anderen bis zu einem Drittel zu füllen. Nach dem Sterilisieren wurde die Traubenzuckerbouillon mit 1 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur des zu untersuchenden *Bacillus* geimpft und der Apparat kam auf 48 Stunden in den Thermostaten. Das in dem bis an den Stöpsel gefüllten Kolben sich bildende Gas verdrängte die Bouillon durch die Verbindungsrohre in den bis zu einem Drittel gefüllten Kolben. Nach Beendigung der Gärung wurde das Gas aus dem Gärkolben in die mit Quecksilber gefüllte Burette nach Hempel geführt und quantitativ bestimmt. CO_2 wurde durch Absorption mit Kalilauge, O durch Absorption mit pyrogallussaurem Kalium, H durch Verbrennen über Palladium, CH_4 durch Verbrennen über Kupferoxyd bestimmt. H_2S wurde qualitativ mit Bleiacetatzapier nachgewiesen.

No.	Namen der Bacillen	% CO ₂	% H	% O	% Rest
1	Bac. parat. Schottmüller Typus A (Král)	35,500	59,825	0,500	4,175
2	Bac. parat. Schottmüller Typus B (Král)	36,363	58,225	0,649	4,761
3	Bac. parat. Schottmüller (alte Kultur des Institutes)	36,702	57,260	0,531	5,506
4	Bac. parat. Schmidt (alte Kultur des Institutes)	35,519	60,819	0,546	3,115
5	Bac. parat. Fall Seemann-Schottmüller (Král)	36,895	55,161	0,604	7,338
6	Bac. parat. B Longcope (Král)	37,275	57,583	0,514	4,627
7	Bac. parat. A Brion-Kayser (Král)	33,838	57,651	0,505	8,005
8	Bact. coli commune (alte Kultur des Institutes)	49,122	43,114	0,877	6,887
9	Bac. paracoli gasof. anindolic. Kayser (Král)	35,696	58,480	0,506	5,316
10	Bac. d. Fleischvergiftung Rumpfeth-Fischer (Král)	35,083	60,286	0,477	4,152
11	Bac. d. Fleischvergiftung Günther (Král)	35,623	57,073	0,508	6,793
12	Bac. der Morseeleer Fleischvergiftung Kaensche (Král)	36,410	58,102	0,512	4,974
13	Bac. enteritidis sporogenes Klein (Král)	47,769	44,776	0,262	7,191
14	Bac. morificans bovis (Basenau) Kruse (Král)	35,945	60,540	0,540	2,972

NB. Die angeführten Versuche sind einigemal wiederholt worden, und da die Resultate immer bis auf die Dezimalstellen übereinstimmten, halte ich es für unnütz, dieselben mitzuteilen.

daß die Gasproduktion eines von ihm untersuchten Bacillus nach 48 Stunden sistiere, glaubte ich bei allen meinen Untersuchungen anwenden zu können und analysierte in allen Fällen das Gas nach Ablauf dieser Zeit. Der Unterschied jedoch in den erhaltenen Resultaten bei Bact. coli commune und Bac. enteritidis sporogenes veranlaßte mich, den Grund dieser Erscheinung zu suchen.

Meine Annahme, daß die Gasproduktion dieser beiden Bacillen in 48 Stunden eventuell noch nicht sistiert haben könnte, bestätigte sich durch angestellte Versuche. Während bei allen anderen Arten die Gasproduktion nach 48 Stunden sistierte, erwies es sich, daß die Gasproduktion bei Bact. coli commune und Bac. enteritidis sporogenes erst nach 72 Stunden aufhörte. Nun analysierte ich das Gas, welches vom Colibacillus in 72 und 36 Stunden produziert worden war. Es ergab sich:

nach 36 Stunden	CO ₂ = 55,994 %	H = 34,441 %	O = 0,888 %	Rest = 8,677 %
" 48 "	CO ₂ = 49,122 %	H = 43,114 %	O = 0,877 %	Rest = 6,887 %
" 72 "	CO ₂ = 31,372 %	H = 58,823 %	O = 0,501 %	Rest = 9,302 %

Wie wir sehen, erhalten wir nach 72 Stunden ein Gas, das den übrigen gleichkommt, nämlich ein Verhältnis von CO₂ : H = 1 : 1,8 besitzt, nach 36 Stunden jedoch ein entgegengesetztes Verhältnis.

Ebenso ist es der Fall mit Bac. enteritidis sporogenes:

nach 48 Stunden	CO ₂ = 47,769 %	H = 44,776 %	O = 0,262 %	Rest = 7,191 %
" 72 "	CO ₂ = 37,942 %	H = 54,811 %	O = 0,325 %	Rest = 6,922 %

Aus diesen beiden Versuchen können wir klar ersehen, daß eine gewisse Konstanz für die von diesen wie auch anderen Bakterien produzierten Gase erst nach Sistieren der Gasentwicklung eintritt.

Wie nun meine Versuche im allgemeinen zeigen, erhalten wir von allen untersuchten Arten im Moment nach dem Aufhören der Gasproduktion ein und dasselbe Verhältnis der CO₂ : H im produzierten Gase.

Ob nun die Abnahme des Kohlensäureprozents sowie die entsprechende Zunahme des Wasserstoffes auf der voneinander unabhängigen Einzelproduktion eines jeden Gases beruht oder ob, wie Wolffin (17) annimmt, die Kohlensäure vom Wasser des Gärkolbens wieder absorbiert wird, bleibt dahingestellt. Vergleichen wir die Resultate der oben angeführten Arbeiten von Ghon, Mucha und Müller, so sehen wir, daß auch diese Autoren für die von ihnen isolierten Bacillen dasselbe Gas, wie ich es gefunden habe, feststellten.

Vortrefflich stimmen die Resultate Fremlins (14) mit den meinigen überein. Fremlin untersuchte das Gas vom *Bact. coli commune* verschiedener Provenienz nach 20 Stunden und fand überall ein Verhältnis von $\text{CO}_2 : \text{H} = 2 : 1$. Hätte Fremlin nun das Gas auch nach 72 Stunden analysiert, so hätte er das umgekehrte Verhältnis konstatieren können.

In Anbetracht der erzielten Resultate möchte ich die Meinung aussprechen, daß die Gärung, welche durch die von mir untersuchten Arten hervorgerufen wird, nach einem Typus verläuft, wobei als Stoffwechselprodukte immer Kohlensäure und Wasserstoff in bestimmtem und konstantem Verhältnis auftreten. Dieses gibt uns Veranlassung, anzunehmen, daß wir es hier zum mindesten mit zwei Prozessen der Zersetzung zu tun haben, wobei einer dem anderen chronologisch folgt. Im ersten Prozesse erfolgt möglicherweise die Kohlensäureproduktion und im zweiten die des Wasserstoffes.

Bei Beantwortung der Frage, die ich mir bei Ausführung dieser Arbeit gestellt habe, über die Möglichkeit, die Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe untereinander vermittelt des Verhältnisses der Kohlensäure zum Wasserstoff in dem von ihnen produzierten Gase zu differenzieren, möchte ich auf Grund meiner Untersuchungen nochmals betonen, daß eine Differenzierung der Bacillen der Typhus-Coli-Gruppe untereinander vermittelt des Verhältnisses der Kohlensäure zum Wasserstoff in dem von ihnen produzierten Gase jeglicher Begründung entbehrt.

Meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Schepilewsky, bitte ich meinen tiefgefühltesten Dank für die reichlich erwiesene Hilfe bei der Ausführung dieser Arbeit entgegennehmen zu wollen.

Jurjew-Dorpat, Juli 1906.

Literatur.

- 1) Gotschlich, Kolle-Wassermann. 1903.
- 2) Hesse, Daselbst bei Gotschlich.
- 3) Smith, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. VII. 1890. p. 502.
- 4) —, Ibid. Bd. XIV. 1893. p. 864.
- 5) —, Ibid. Bd. XVIII. 1895. p. 1.
- 6) Holliger, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. II. Bd. IX. 1902. p. 535.
- 7) Wolffin, Arch. f. Hyg. Bd. XXI. 1894. p. 294.
- 8) Levy, Arch. f. Hyg. Bd. XLIX. 1904. p. 82.
- 9) Strong, Baumgartens Jahresber. 1899. p. 530.
- 10) Gärtner, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XV. 1894. p. 1.
- 11) Pammel, Hyg. Rundsch. 1898. p. 452.
- 12) Ghon u. Mucha, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXIX. 1905. p. 641.
- 13) Ghon, Mucha u. Müller, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XLI. 1906. p. 306.
- 14) Fremlin, Arch. f. Hyg. Bd. XIX. 1893. p. 309.
- 15) Salus, Arch. f. Hyg. Bd. LI. 1904. p. 121.
- 16) Gärtner, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XV. 1894. p. 5.
- 17) Wolffin, Arch. f. Hyg. Bd. XXI. 1894. p. 284.

Nachdruck verboten.

Ueber einen Fall durch den *Bac. pneumoniae* Friedländer hervorgerufener abscedierender Orchitis und Epididymitis.

[Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des städtischen Krankenhauses Am Urban, Berlin. Leiter: Prof. Dr. C. Benda.]

Von Dr. A. Speck, Assistenten des Institutes.

Bekanntlich kommt dem *Bacillus pneumoniae* Friedländer außer seiner Stellung in der Aetiologie der Pneumonie eine nicht unwesentliche Bedeutung als Erreger von Eiterungen in den verschiedensten Organen zu. So sind Fälle von Otitis, Meningitis und namentlich Erkrankungen der Nasennebenhöhlen in der Literatur beschrieben, die durch ihn hervorgerufen waren. Der folgende Fall scheint mir deswegen erwähnenswert, weil er eine seltene, meines Wissens bisher nur einmal beschriebene (Halban, Wien. klin. Wochenschr. 1896. No. 44. p. 1002) Lokalisation darstellt.

Ich gebe zunächst einen kurzen Auszug aus der Krankengeschichte.

D., 22-jähriger Arbeiter. Angeblich stets gesund gewesen; will nie Gonorrhöe, Schanker, Typhus oder Parotitis gehabt haben. Pat. ist verheiratet, hat Kinder.

Vor 3 Wochen ziemlich plötzlich erkrankt mit Schmerzen im linken Hoden und Fieber, angeblich später mehrfach Fröste. Temperatur 39°. Puls 96.

Tonsillen, Speichel- und Lymphdrüsen ohne Veränderung. Brust- und Bauchorgane desgleichen.

Linker Hoden faustgroß geschwollen, stark gerötet und gespannt, aber auffallenderweise nicht druckempfindlich.

Rechter Hoden und Prostata ohne Veränderung. Kein Ausfluß, kein Ulcus, keine Narben.

Der Hoden wurde operativ freigelegt, und da er von zahlreichen Eiterherden durchsetzt war, exstirpiert. Nach der Operation fiel das Fieber lytisch ab. Glatter Wundverlauf. Heilung.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung des exstirpierten Hodens ergab folgenden Befund:

1) Makroskopisch. Hoden und Nebenhoden sind in einen faustgroßen Tumor umgewandelt, der Samenstrang stark verdickt und infiltriert. Beim Einschneiden zeigt sich, daß der Nebenhoden fast gänzlich eiterig zerfallen ist, während der Hoden von zahlreichen kleineren und größeren Abscessen durchsetzt ist. Aus den Abscessen quillt dickflüssiger, grünlich-gelber Eiter hervor.

2) Mikroskopisch. Das interstitielle Bindegewebe ist mit Anhäufungen von polynukleären Leukocyten und Hämorrhagieen infiltriert. Die Infiltrate durchsetzen an vielen Stellen die Wand der Samenkanälchen und erfüllen stellenweise das ganze Lumen. Schnitte aus der Gegend des größten Abscesses zeigen in den nekrotischen Partien Anhäufungen von teilweise intracellulär gelagerten, kleinen, gramnegativen Bacillen.

Bakteriologische Untersuchung:

Im Ausstrichpräparat des Absceßseiters sieht man zahlreiche kurze, an beiden Enden abgerundete Stäbchen, die teils in unregelmäßiger Anordnung verstreut, teils in Eiterzellen gelagert sind. Manche der freigelegenen Bacillen zeigen eine schwache Andeutung von Kapselbildung; zum Teil findet man Diplobacillenformen. Mit Eiter geimpfte Nähr-

böden zeigten schon nach 24 Stunden ein üppiges Wachstum. Auf der Agarplatte wuchsen runde, saftige, glattrandige Kolonien mit hellem Rande, nach der Mitte zu leicht bräunlich gefärbt und schwach gekörnt.

Gelatine: nicht verflüssigt, Kolonien wie auf Agar. Gelatine-stich: mit nagelkopfartiger Auflage, stark entwickelt.

Bouillonkultur: stark getrübt, mit schleimigem Bodensatz; an der Oberfläche zum Teil Häutchenbildung und Wandbelag. Keine Indolbildung.

Im Zuckeragar lebhafte Gasentwicklung schon nach 24 Stunden.

Milch wurde nach mehreren Tagen noch nicht koaguliert.

Mikroskopisches Aussehen: an beiden Enden abgerundete, gerade Stäbchen von wechselnder Länge, manche Individuen fast kokkenförmig. Gut färbbar mit Karbolfuchsin und Methylenblau, nicht färbbar nach Gram.

Experimentelle Ergebnisse am Tier:

Von 2 subkutan mit Reinkultur geimpften Mäusen starb die eine nach 2 Tagen; die andere, schwerkrank, wurde getötet. Bei beiden konnten die Bacillen im Milzausstrich nachgewiesen werden; hier zeigten sie deutliche Kapselbildung. Aus dem Blute beider Tiere wurde derselbe Bacillus in Reinkultur erhalten. Ein intraperitoneal geimpftes Meerschweinchen starb nach 6 Tagen; Bacillen im Peritonealexsudat.

Nach seinen morphologischen und kulturellen Eigenschaften gehört unser Bacillus demnach in die große Gruppe der Kapselbacillen, speziell zum Typus des *Bacillus pneumoniae* Friedländer; auffällig war nur die undeutlich vorhandene Kapselbildung.

Der eben beschriebene Fall hat große Ähnlichkeit mit dem von Halban beschriebenen. Dort handelte es sich um ein vereitertes, traumatisch entstandenes Skrotalhämatom mit Testikelabscessen und anschließender letaler Peritonitis. Was die Eingangspforte der Infektion anlangt, so möchte ich, wie Halban, den Prozeß als auf dem Blutwege metastatisch entstanden auffassen. Vielleicht könnte man sich vorstellen, daß eine primäre Infektion der Parotis vorgelegen hat, die symptomlos verlaufen ist. Zwischen Parotis und Hodenerkrankung bestehen ja bekannte Wechselbeziehungen; andererseits ist der *Bac. Friedländer* häufig im Speichel auch gesunder Menschen nachgewiesen worden.

Klinisch bemerkenswert scheint mir, daß in beiden Fällen der erkrankte Hoden auffallend geringe Schmerzhaftigkeit zeigte.

Zum Schluß sei mir gestattet, Herrn Geheimrat Körte und Herrn Prof. Benda für Ueberlassung der Krankengeschichte und des Untersuchungsmaterials meinen ergebensten Dank zu sagen.

Nachdruck verboten.

Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung.

[Aus dem hygienischen Institute und der Ohrenklinik der Universität Heidelberg.]

Von Dr. med. **Karl Süpfle**, Assistenten am hygienischen Institute.

(Fortsetzung.)

Das *Bacterium coli* traf ich nur 2mal, ohne ihm eine besondere Bedeutung zuschreiben zu können. Es handelte sich jedesmal um Mischkulturen; in dem einen Falle (No. 37) waren auf der Platte Pneumokokken in ganz überwiegender Zahl, daneben etwa $\frac{1}{2}$ Dutzend Coli-Kolonieen. Das andere Mal (No. 29) wuchsen gleichzeitig *Streptococcus mucosus*, *Bacterium acidilactici*, *Bacterium coli commune*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* aus dem Mittelohreiter, während die am nächsten Tage erfolgende Aufmeißelung des Warzenfortsatzes in diesem den *Streptococcus mucosus* in Reinkultur nachweisen ließ. Bakteriologisch waren die beiden Coli-Stämme dadurch interessant, daß sie nach mehreren Wochen die Gelatine verflüssigten; beide sowie das *Bacterium acidilactici* produzierten auf Gelatine einen aromatischen, angenehm esterartigen Geruch, der auf Agar Aehnlichkeit mit Sauerteig, auf Bierwürze mit Caramel bezw. Malzextrakt hatte. Klinisch zeichneten sich die beiden Fälle in nichts vor solchen ohne den Coli-Befund aus, so daß ich glauben möchte, daß dem *Bacterium coli* in diesen beiden Fällen keine Bedeutung beizumessen sei und ihm lediglich die Rolle eines Saprophyten zukommt, der im Verlaufe der Otitis vom Rachenraume aus seinen Weg ins Mittelohr gefunden hat.

Tabelle 4.
Befund von *Streptococcus lanceolatus*.

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund	
					Art der gefundenen Mikroorganismen	Tierpathogenität der gefundenen Mikroorganismen
32	9 Jahre	Akute Otitis media mesotympanalen Charakters. Verlauf glatt.	8 Tage	Paracentese	<i>Streptococcus lanceolatus</i>	Maus + 9 Stdn.
33	28 „	Otitis media acuta. Heilung nach 20 Tagen	3 „	do.	do.	Maus + < 19 Stdn.
34	4 „	Otitis media acuta. Nach Steinwurf vor 14 Tagen auf die Stirn: Erkrankung an Meningitis. Bei der Aufmeißelung des Warzenfortsatzes stellt sich heraus, daß die Ent-	5 „	Warzenfortsatz	do.	Maus + 24 Stdn.

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund	
					Art der gefundenen Mikroorganismen	Tierpathogenität der gefundenen Mikroorganismen
34	4 Jahre	zündung des Ohres im Abheilen begriffen war. Mehrmalige Lumbalpunktion ergibt jeweils Streptococcus pyogenes. † an eitriger Lepto- u. Pachymeningitis cerebrospinalis	5 Tage	Warzenfortsatz	Streptococcus lanceolatus	Maus † < 24 Stdn.
35	7 „	Epitympanale Otitis. Vor 1 1/2 Mon. Masern. Hohe Temperaturen, starke Allgemeinerkrankungen. Linkes Ohr glatte Heilung	9 „	Paracentese	do.	Maus † < 18 Stdn.
36	7 „	Otitis media acuta des rechten Ohres desselben Patienten. Rasche Heilung	9 „	Perforationsöffnung	do.	do.
37	4 1/2 „	Akute Otitis media. Vor einem Jahre Scharlach. Heilung nach 10 Tagen	2 „	Paracentese	Streptococcus lanceolatus. Einige Kolonien Bacterium coli commune	Maus † 3 × 24 Stdn.
38	10 „	Angeblich traumatisch entstanden. Otitis externa. Später epitympanale Eiterung. Ziemlich rasche Heilung	4 „	Spontanperforation	Streptococcus lanceolatus überwiegend! Micrococcus pyog. aureus. Sarcina flava	Maus † < 18 Stdn. Maus † am 4. Tage
39	4 Monate	Otitis media epitympanica duplex. Eitrige Rhinitis, Retropharyngealabsceß (Senkungsabsceß vom rechten Ohr?), Drüsenabsceß am Hals, eitrige Meningitis. Exitus trat an eitriger Meningitis ein, nachdem alle sonstigen lokalen Erkrankungen geheilt waren	14 „	Paracentese rechts	Streptococcus lanceolatus Streptococcus pyog. Corynebacter. pseudodiphtheriticum. Micrococcus candidans	Maus † Maus † 21 Stdn. Meerschweinchen † am 8. Tage
			32 „	Warzenfortsatz rechts	Streptococcus lanceolatus	Maus † 19 Stdn.
			44 „	Drüsenabsceß am Hals	Streptococcus pyogenes	do.

Tabelle 5.
Befund von *Micrococcus pyogenes*.

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund	
					Art der gefundenen Mikroorganismen	Tierpathogenität der gefundenen Mikroorganismen
40	6 Jahre	Otitis media acuta epitympanalen Charakters. Verlauf gutartig	8 Tage	Paracentese	<i>Micrococcus pyog. aureus</i>	Maus † 50 Stdn.
41	22 „	Seit ca. 6 Wochen Otitis media epitympanica. Dauernd fieberfrei. Rasche Heilung	6 Wochen	Spontanperforation	<i>Micrococcus pyog. aureus</i> , <i>Corynebact. pseudodiphtheriticum</i> . Untersuchg. nach 4 Tagen ergibt dasselbe Resultat	Maus † 7 Stdn. Meerschweinchen †
42	7 „	Akute Otitis media. Starke Rhinitis. Furunkel im äußeren Gehörgange. Es entleert sich stets nur seröses Sekret	3 „ 3 1/2 „	frische Paracentese Perforation	Bei dreimaliger Untersuchung jeweils: <i>Micrococcus pyogenes aureus</i>	Maus † 15 Stdn.
43	3 3/4 „	Leichte Otitis media acuta. Rasche Heilung	2 Tage	Paracentese	<i>Micrococcus pyog. albus</i> , <i>Micrococcus candidans</i>	Maus † do.

Tabelle 6.
Otitiden mit sterilem Sekret.

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund
44	26 Jahre	Akute Otitis media nach Angina. Rhinitis, Schnupftabak am Naseneingang—Schnupftabaksootitis? Keine erhöhte Temperatur, sehr rasche Heilung	9 Tage	Paracentese	In Ausstrich und Kultur steril
45	40 „	Leichteste epitympanale Otitis. Tubenkatarrh? Nach Paracentese rasche Heilung	1 Tag	do.	do.
46	12 „	Ganz leichte akute Otitis. Tubenkatarrh? Sehr rasche Heilung	1 „	do.	do.
47	30 „	Seit ca. 7 Wochen Schwerhörigkeit. Typischer Tubenkatarrh	7 Wochen	do.	do.
48	21 „	Alte Schwerhörigkeit seit ca. 1/4 Jahr. Links seröser Tubenkatarrh	3 Monate	do.	do.
49	21 „	Derselbe Patient; Tubenkatarrh rechts	3 „	do.	do.
50	13 „	Tubenkatarrh. Rasche Heilung	13 Tage	do.	do.

No.	Alter	Klinischer Befund	Dauer der Erkrankung bis zur Abimpfung	Herkunft des Materials	Bakteriologischer Befund	
					Art der gefundenen Mikroorganismen	Tierpathogenität der gefundenen Mikroorganismen
51	15 Jahre	Tuberkatarrh. Nach Paracentese unmittelbare Heilung	4 Wochen	Paracentese	Ausstrich erweist sich völlig frei von Mikroorganismen. In der Kultur wachsen einige Hefekolonien (Verunreinigung)	Maus 0
52	25 „	Seröser Tuberkatarrh	5 Tage	do.	Ausstrich steril. Kultur wenige Kolonien von <i>Sarcina flava</i> (sicher Verunreinigung v. äußeren Gehörgang)	do.

Tabelle 7.
Otitiden bei Tuberkulösen.

53	1/2 Jahr	Akute Otitis media. Subperiostaler Absceß. Schwere Tuberkulose; † an Miliartuberkulose	5 Monate	Warzenfortsatz	Im Ausstrich Tuberkelbacillen und Streptokokken. In der Kultur Streptococcus pyog.	Maus † < 16 Stdn.
54	21 Jahre	Akute Mittelohreiterung mit Mastoiditis; Lungenspitzenaffektion. Nach Eröffnung des Warzenfortsatzes Heilung der Otitis. Lungenerkrankung progredient	6 Tage 14 „	4 Tage alte Spontanperforation 8 Tage danach Paracentese	Bei beiden Untersuchungen: Streptococcus pyog. überwiegend; Micrococcus pyog. aureus; Corynebact. pseudodiphtheriticum	Maus † < 19 Stdn. Maus † 50 Stdn.
55	4 „	Leichte akute Otitis media sinistra. Kniegelenkstuberkulose. Nach der Paracentese rasche Heilung	6 „	Paracentese	Im Ausstrich ganz vereinzelt Kokken. Kultur steril	
56	4 „	Erkrankung des anderen Ohres desselben Patienten	6 „	do.	In Ausstrich und Kultur steril	
57	2 „	Akute Otitis media mit Warzenfortsatz Erkrankung. Typische tuberkulöse Veränderungen im Warzenfortsatz	4 Wochen	Warzenfortsatz	do.	

Ganz ebenso verhält es sich mit den *Pseudodiphtheriebacillen*. Diese mögen manchmal lediglich eine Verunreinigung aus dem äußeren Gehörgang gewesen sein, in dem ich sie ja unter normalen Verhältnissen als häufige Bewohner fand; in einer Reihe von Fällen aber waren sie auch unverkennbar im Ausstrichpräparat nachweisbar, so daß in diesen Fällen ihre Herkunft aus dem Mittelohr klar liegt. Vom Nasenrachenraume durch die Tube eingewandert, setzen sie im Mittelohr ihr harmloses Schmarotzerdasein fort, um sich ausnahmsweise auch einmal mit einem gewissen toxischen Vermögen zu beladen (No. 39).

3. Biologisches Verhalten der gefundenen Mikroorganismen.

Streptococcus pyogenes.

Die Arteinteilung der nicht lanzettförmigen Kettenkokken begegnet bekanntlich den größten Schwierigkeiten; man mag Unterarten aufstellen von welchem Einteilungsprinzip man will — immer sind gleitende Uebergänge zwischen den einzelnen Unterarten vorhanden. Neuerdings scheidet Schottmüller¹⁾ die pathogenen Streptokokken nach ihrem Verhalten auf Blutagar in den „*Streptococcus pyogenes*“ bzw. „*vulgaris*“ und den „*Streptococcus viridans*“; eine dritte Art repräsentiert ein bisher wenig beachteter Kapselstreptococcus, der „*Streptococcus mucosus* (Schottmüller)“. Ob diese Artunterscheidung sich dauernde Anerkennung verschaffen wird, darüber ist vorläufig ein Urteil noch nicht möglich, da die Studien über diese Frage [Baumann²⁾] noch in vollem Flusse sind.

Ich habe daher das aus den Untersuchungen gewonnene Streptokokkenmaterial besonders auch nach dieser Richtung hin geprüft. Von den 34 Streptokokkenstämmen, die ich aus Ohreiter gezüchtet hatte, verhielt sich kein einziger wie der *Streptococcus viridans*. Vielmehr bildeten sämtliche auf Blutagarmischplatten Hämolyse. Die Intensität dieser Hämolyse war ziemlichen Schwankungen unterworfen, der Resorptionshof um die Kolonie bildete bald nur einen schmalen Saum, bald erreichte er einen beträchtlichen Umkreis; hie und da wurde die Hämolyse erst nach 48 Stunden sichtbar. Diese verschiedene Manifestation der Hämolyse war gewiß zum Teil durch Verschiedenheiten im Verhalten des benutzten Blutes, durch unvermeidliche geringe Schwankungen in den Mengenverhältnissen der Blutagarmischung veranlaßt, aber ebenso sicher war sie zum Teil auf eine verschieden starke hämolytische Kraft der einzelnen Stämme selbst zurückzuführen: Vergleichsuntersuchungen mehrerer Stämme auf einer Blutagarplatte zeigten dies deutlich. Irgend eine Beziehung dieser Schwankungen der hämolytischen Wirkung zu einer Verschiedenheit des Krankheitsprozesses und -verlaufes oder der Tierpathogenität ließ sich nicht feststellen. Insbesondere war zwischen den aus Scharlachotitiden gezüchteten Streptokokkenstämmen und den übrigen auch nicht der geringste Unterschied zu konstatieren, ein Befund, der sich durchaus mit den Erfahrungen Schottmüllers deckt. Es handelt sich also bei diesen Schwankungen der Hämolyse lediglich um Variationen in der Intensität einer allen beobachteten Stämmen zukommenden biologischen Leistung,

1) Schottmüller, H., Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar. (Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 849, 909.)

2) Baumann, E., Beiträge zur Unterscheidung der Streptokokken. (Münch. med. Wochenschr. 1906. p. 1193.)

die gerade so wie alle anderen Lebensäußerungen der Streptokokken keine konstante Größe ist.

Eine Unterscheidung von Streptokokkenarten — den *Streptococcus mucosus* als gesonderte Unterart betrachtet — ist mir also durch die Züchtung auf Blutagar, ebenso wie auch Rieke¹⁾, nicht gelungen; trotz regelmäßiger Verwendung der nach Schottmüllers Angaben hergestellten Blutagarmischplatten bei jeder einzelnen der 57 Ohrsekretuntersuchungen konnte ich niemals den gerade auf diesem Nährboden charakteristisch wachsenden „*Streptococcus viridans* (Schottmüller)“ beobachten; und zu den pathologischen Prozessen, bei denen Schottmüller seinen *Streptococcus viridans* fand, gehört auch eine im Anschluß an Otitis media entstandene Thrombophlebitis. Immerhin ist mein Material jedoch in gewisser Weise einseitig und berechtigt daher nicht zu endgültigen Schlüssen in dieser Richtung.

Ueber das sonstige Verhalten der beobachteten Streptokokken kann ich mich kurz fassen. Die Länge der in flüssigen Nährböden gebildeten Ketten schwankte bei verschiedenen Stämmen, aber auch bei demselben Stamm bei verschieden langer Züchtung. Die Gram-Färbung fiel in allen Fällen positiv aus; die Gelatine wurde von keinem einzigen verflüssigt. Das Wachstum in Bouillon geschah bald unter Bildung weißer, mehr oder weniger voluminöser Flocken, die nach längerem Stehen zu Boden sanken, während die obere Schicht der Bouillon klar erschien, bald in Form einer sandigen Trübung mit größerem oder geringerem Bodensatz; in einigen Fällen trat eine gleichmäßige diffuse Trübung auf, wobei ein Bodensatz nicht entstand. Irgend eine Beziehung dieses verschiedenen Verhaltens zu anderen Eigentümlichkeiten bestand nicht.

Die Pathogenität für Mäuse war durchweg eine sehr große, meist trat der Tod innerhalb 20 Stunden ein, nur einige Stämme, besonders aus Mastoiditiden gezüchtete, zeigten einen weniger foudroyanten Verlauf der Sepsis, an der die Tiere aber doch schließlich nach 2—3 Tagen zu Grunde gingen. Als nicht pathogen erwies sich kein einziger.

Die Beobachtungen über die Variabilität der Streptokokken stehen völlig im Einklange mit dem Standpunkte, den namentlich Lehmann und Neumann vertreten, daß die Streptokokken sich nicht in Unterarten zwingen lassen. Man wird sich wohl mit der Erkenntnis der Arteinheit der Streptokokken abfinden müssen, und weitere Untersuchungen werden darüber Aufschluß bringen, ob auch die Artunterscheidung durch das Verhalten auf Blutagar an dieser Eigenschaft der Streptokokkengruppe scheitert.

Streptococcus mucosus.

Der „*Streptococcus mucosus*“ wurde 1903 von Schottmüller²⁾ als Unterart der Streptokokken aufgestellt. Dieser Kapselstreptococcus zeichnet sich durch eine eigentümlich schleimige Beschaffenheit der auf Agar wie Wassertröpfchen aussehenden Kolonien aus, die auf Blutagar eine grüngraue Verfärbung zeigen und, jedenfalls

1) Rieke, H., Beiträge zur Frage der Arteinheit der Streptokokken. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXVI. p. 321.)

2) Schottmüller, l. c.

in den ersten Tagen, ohne makroskopisch sichtbare Hämolyse wachsen. Der interessante Organismus scheint nicht sehr häufig vorzukommen. R. O. Neumann¹⁾ züchtete ihn 8mal bei Untersuchungen von Nasen- und Rachenschleim, E. Fraenkel²⁾ und Schottmüller³⁾ beobachteten ihn in einer Anzahl von Fällen als Erreger der echten fibrinösen Pneumonie.

Relativ häufig wurde er bei Komplikationen von Otitiden gefunden, so von Schottmüller in 3 Fällen von otitischer Meningitis, bei denen sich jedesmal die Infektion des Gehirns an eine akute Otitis media anschloß und die Entzündungserreger verhältnismäßig schnell den Knochen durchdrangen. Auch Heim⁴⁾ züchtete den *Streptococcus mucosus* aus einem Falle von Eiterung im Dache des Gehörganges, die sich lateralwärts und nach vorn ausgebreitet und zu einer teilweisen Zerstörung des Jochfortsatzes geführt hatte, so daß ein Stück von diesem reseziert werden mußte; der Heilungsverlauf war außergewöhnlich langsam; noch Wochen nach der Operation zeigte sich in der Wunde aus dem Antrum kommender Eiter. Es scheint also dem *Streptococcus mucosus* öfters eine besonders deletäre Wirkung auf den Knochen zuzukommen.

Ich fand den *Streptococcus mucosus* in 5 Fällen von akuter Otitis media. Die hierbei gezüchteten 7 Stämme zeigten im wesentlichen dieselben Eigenschaften wie die von Schottmüller, E. Fraenkel, R. O. Neumann und Heim beobachteten. Schon im Ausstrichpräparate des Eiters machte jeweils die exquisite Kapselbildung der Streptokokken auf das Vorhandensein des *Mucosus* aufmerksam; die Kapselfärbung im Eiter gelang stets sehr schön durch Behandlung der Präparate nach Gram mit nachfolgender Gegenfärbung mit wässerigem Fuchsin, das von der Kapsel intensiv aufgenommen wurde, so daß sich eine elegante Doppelfärbung ergab.

1) Neumann, R. O., Kapseltragende pathogene Streptokokken im Rachennasenraum. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXVII. p. 481.)

2) Fraenkel, Eug., Ueber menschenpathogene Streptokokken. (Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 548.)

3) Schottmüller, Hugo, Zur Aetiologie der Pneumonia crouposa. (Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 1425.)

4) Heim, L., Beobachtungen an *Streptococcus mucosus*. (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. L. 1905. p. 139.)

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Die Bedeutung der Hanfröstegruben für die Verbreitung der Malaria.

Studien über den Ursprung und die Produktionsbedingungen der larventötenden Toxine.

[Aus dem Institute für allgemeine Pathologie der freien Universität zu Ferrara.]

Von Dr. **Alessandro Bongiovanni.**

Uebersetzt von Dr. Kurt Tautz-Berlin.

Unter den stagnierenden Wässern, welche die günstigsten Bedingungen für die Entwicklung der Malaria-Mückenlarven bieten, verdienen die Hanfröstegruben eine besondere Beachtung.

Diese Behälter sind mit Regenwasser oder dem Wasser aus den Kanälen angefüllt, die in großer Anzahl die Malariagegenden durchziehen. Ihrer großen Tiefe wegen bleibt das Wasser in ihnen immer klar, trocknet auch bei der großen Sommerhitze nicht aus und liefert so den *Anopheles*-Larven vorzügliche Ernährungsbedingungen; diese trifft man dann auch dort sehr reichlich während des ganzen Frühlings, im Anfang des Sommers und da, wo eine Röste nicht stattfindet, auch bis in den Spätherbst hinein.

Aber bei der Vornahme der ersten Hanfrösten verschwinden die bis dahin in so großer Anzahl vorhanden gewesenen *Anopheles*-Larven mit einem Schlage und erscheinen auch in vorgerückterer Jahreszeit nicht wieder, wenn die Wässer der Röstegruben schon wieder ziemlich klar geworden sind und die Bildung von Gasen, besonders von H_2S , die sich infolge der Zersetzung der am Boden der Grube zurückgebliebenen organischen Substanzen entwickeln, fast vollkommen aufgehört hat.

Das so vom *Anopheles* freie Feld wird schnell von *Culex*-Larven eingenommen, die sich mit wunderbarer Schnelligkeit entwickeln, bis sie schließlich die Röstegrube und das umgebende Erdreich mit einem dichten Schleier bedecken, der der Oktober- und Novemberkälte sehr gut widersteht und nur den ersten Frösten weichen muß.

Was ist nun die Ursache dieses raschen Verschwindens der *Anopheles*-Larven? Prof. Centanni, der als erster sich mit diesem Gegenstande beschäftigt hat, gelang es auf Grund wohlgelungener und erschöpfender Versuche festzustellen, daß erstens das Verschwinden der *Anopheles*-Larven aus dem Wasser der Röstegruben nicht durch Mangel an Nahrung und auch nicht durch die giftige oder erstickende Wirkung der stinkenden Gase bedingt ist, die sich während und einige Zeit nach der Hanfröste entwickeln.

Zweitens hat er gezeigt, daß das für die *Anopheles*-Larven schädliche Agens ein lösliches Bakteriengift ist, das er als wahrscheinlich zur Gruppe der Toxalbumine gehörig bezeichnet. Dieses Toxin ist ein sehr labiles Produkt, das sich nur unter ganz besonderen Verhältnissen entwickelt, und die Mikroorganismen, die dasselbe produzieren, sind verschiedener Natur und entfalten ihre Wirkung am besten in gemeinsamer Tätigkeit¹⁾.

1) Centanni, E. e Orta, F., La malaria in provincia di Ferrara. (Ann. di Igiene sperimentale. 1901. Fasc. 1.)

Als Ziel meiner vorliegenden bescheidenen Untersuchungen hatte ich mir folgendes gesetzt: ich wollte feststellen erstens, welche von den vielen in dem Wasser der Röstegruben lebenden Bakterienspecies am geeignetsten zur Erzeugung des larventötenden Toxins sei, ferner, welche Bedingungen für die Entwicklung dieser Bakterien und die Erzeugung der betreffenden Toxine am günstigsten seien, und endlich wollte ich untersuchen, weshalb die larventötende Wirkung in den Röstegrubenwässern nur bei der Vornahme der Röste auftritt.

Um mir eine genaue Vorstellung von der Bakterienflora der Röstegruben zu machen, begann ich ihr Verhalten gleich vom Frühling an, d. h. wenn die Röstegruben zum größten Teile mit klarem und tiefem Wasser angefüllt sind, zu studieren, und verfolgte es immer aufmerksam bis zur Zeit der Röste.

Die Röstegruben, aus denen periodisch Proben zur Untersuchung entnommen wurden, befanden sich alle in der Provinz Ferrara, und zwar hauptsächlich in der Gemeinde Argenta; sie befanden sich in einer Entfernung von 2–3 km voneinander und lagen alle in der Malariazone.

Mit den entnommenen Proben wurden ebensoviele Gelatineplatten besät und dann sofort in eine Umgebung gebracht, deren Temperatur zwischen 20 und 25° C schwankte.

Hatten sich die Kolonien eben entwickelt, so wurden sie sorgfältig isoliert und charakterisiert, indem man nötigenfalls die erforderlichen Ueberimpfungen auf passende Kulturmedien vornahm.

Die Wasserproben, die man im Monat März gesammelt hatte, zeigten bei der Untersuchung mittels Kultur große Unterschiede; am 3. bis 4. Tage entwickelten sich auf den 12 mit den 12 Wasserproben besäten Platten viele Kolonien (7–19), die sehr verschiedene Eigenschaften zeigten.

Bei allen untersuchten Wasserproben hatten nur 2 Kolonien dieselben morphologischen und kulturellen Eigenschaften; die eine war ziemlich groß, hatte ausgezackte, steil abfallend geschnittene Ränder und nahm mit der Zeit (nach 5–6 Tagen) eine deutlich orangefarbene Farbe an; die andere war viel kleiner, verflüssigte nicht, hatte homogene Ränder und war vollkommen farblos. Die erste bestand aus einem dicken, leicht gekrümmten *Bacillus* mit abgeplatteten Enden, die zweite aus einem *Streptobacillus*, der lange, miteinander verschlungene Ketten bildete.

Bei der Untersuchung der Wasserproben, die man während des Monats April gesammelt hatte, fand man 9–23 Kolonien; aus diesen gelang es jedoch, bei 8 von 12 untersuchten durch Uebereinstimmung von morphologischen und kulturellen Eigenschaften die beiden Kolonien zu isolieren und genau zu unterscheiden, die konstant in allen Proben der vorhergehenden Untersuchung gefunden und beschrieben worden waren.

Bei einer dritten Untersuchung, die Mitte Mai vorgenommen war, fand sich die Zahl der Kolonien noch vermehrt (von 20–29); bei diesen gelang es ziemlich leicht, bei 7 von 12 untersuchten die beiden oben beschriebenen Kolonien zu isolieren.

Schließlich fanden sich bei einer letzten Untersuchung in den ersten Tagen des Juli die Kolonien in einer Anzahl von 20–24 und bei 9 von 12 untersuchten wurden die beiden Kolonien isoliert und wiedererkannt, die man in allen Proben der ersten Untersuchung gefunden hatte.

Nachdem ich mich nun mittels dieser Versuche von dem konstanten Vorkommen der beiden Bakterienspecies in dem Wasser der Röstegruben

überzeugt hatte, unternahm ich ein genaues Studium ihrer Eigenschaften; denn es war sehr wahrscheinlich, daß bei ihrem fast konstanten Vorkommen in allen Röstegruben gerade auf sie die larventötende Wirkung zurückzuführen war, welche die Röstegrubenwässer nach der Einlegung des Hanfes ausübten.

Zu diesem Zwecke nahm ich von einer Platte die beiden Kolonien und brachte sie in Röhrchen, die ein Infus von sterilisiertem Hanf enthielten. Wie man aus den Versuchen von Centanni¹⁾ weiß, hat ein solches Infus nicht die geringste larventötende Wirkung. Nachdem ich eine reichliche Entwicklung von Mikroorganismen festgestellt hatte, brachte ich die Kulturen in 2 Becher mit weiter Oeffnung und tat in jeden einzelnen je 10 eben gefangene *Anopheles*-Larven; jeder Becher wurde dann mit Gaze bedeckt.

Die so behandelten Becher stellte ich in eine Umgebung mit einer konstanten Temperatur von 20—25° C und zählte gewissenhaft 2mal am Tage die Zahl der am Leben gebliebenen Larven.

Noch am 7. Tage konnte ich im ersten Becher 7 vollkommen lebensfrische Larven und im zweiten 8 finden, denen die Anwesenheit des Bakteriums anscheinend keinen Schaden zugefügt hatte.

Am 10. Tage, d. h. als die in den beiden Bechern am Leben gebliebenen Larven zum Teil in das Nymphenstadium übergegangen waren oder sich zu geflügelten Insekten entwickelt hatten, nahm ich wieder 2 Ueberimpfungen in Röhrchen vor, die auch ein Hanfinfus enthielten, und erhielt nach 3 Tagen eine reichliche Entwicklung von Bakterien.

Die Larven wurden in derselben Weise in Becher gebracht, die diese Kulturen enthielten, und genau beobachtet. Es zeigte sich, daß sie fast alle am 10. Tage noch am Leben waren und zum Teil in das Nymphenstadium übergegangen oder sich zu geflügelten Insekten entwickelt hatten.

Tabelle I.

Versuchstag	I. Bacillenkultur		II. Streptobacillenkultur		Kontrolle in destilliertem Wasser
	Morgen	Abend	Morgen	Abend	
1.	10	10	10	10	3
2.	10	9	10	10	3
3.	9	9	10	9	3
4.	9	9	9	9	2
5.	9	8	9	9	2
6.	8	7	9	8	1
7.	7	7	8	6	1
			(3 Nymphen)	(2 geflüg. Ins.)	
8.	7	6	6	6	1
	(2 Nymphen)				
9.	6	6	5	5	1
10.	5	4	5	5	1
		(2 geflüg. Ins.)			
					lebt am 13. Tage

1) Centanni, E. e Orta, F., vgl. die zitierte Arbeit.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Beitrag zur Morphologie der *Spirochaete pallida* (*Treponema pallidum* Schaudinn).

[Aus dem hygienischen Institut und der dermatologischen Klinik
der Universität Straßburg.]

Von Dr. M. Forest.

Mit 1 Tafel.

Ab und zu tauchen Berichte auf über Spirochäten, die bei nicht syphilitischen Affektionen gefunden werden, aber von der *Pallida* nicht zu unterscheiden sein sollen. Es wäre deshalb erwünscht, über eine spezifische Färbung zu verfügen, ähnlich wie beim Tuberkelbacillus. Gerade wie dieser nimmt die *Spirochaete pallida* den Farbstoff schwer an, gibt ihn aber dagegen leicht ab, auch bei Anwendung stark verdünnter Säuren oder Alkalien. Eine einfache Nachfärbung mit Methylenblau, z. B. nach vorangegangener Giemsa-Behandlung, wodurch die *Spirochaete pallida* allein den roten Farbton beibehalten sollte, führt zu so wechselnden Resultaten, daß damit vorläufig nichts anzufangen ist. Am zweckmäßigsten erscheint es mir, bei Unsicherheit in der Diagnose neben den Giemsa-Präparaten ein Präparat mit verdünntem Karbolfuchsin oder Gentianaviolett in der Kälte etwa 1 Minute zu färben. Dann färben sich die anderen in Betracht kommenden Spirochäten besser wie mit Giemsa, die *Pallida* verschwindet. Zum leichteren Auffinden der letzteren bei Giemsa-Färbung empfiehlt sich folgende Methodik:

Es bedarf zunächst einer möglichst schonenden Anfertigung des Präparates. Die zu untersuchende Gewebsflüssigkeit wird auf dem Objektträger mit der Kante des Deckglases ausgestrichen, wozu diejenigen des Blutkörperchenzählapparates sich sehr gut eignen. Das Deckglas wird dicht vor dem Tropfen in spitzem Winkel zu diesem aufgesetzt, so daß nun beim Vorschieben der Tropfen nachgezogen wird, in der Art, wie es von Jancsó und Rosenberger für Malaria-Präparate empfohlen wird (cf. Figur in Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. I). Man fixiert feucht in Osmium- oder Formalindämpfen nach der von Weidenreich angegebenen Methodik, die sehr leicht und sicher arbeitet. Gefärbt wird mit der gewöhnlichen Giemsa-Lösung (10—15 Tropfen auf 10 ccm dest. Wassers) die Nacht durch, also 12—16 Stunden; kürzeres Färben ist entschieden unsicherer. Nötig ist es nun, daß während der letzten halben Stunde die Farbflüssigkeit gerade bis zum Dampfen erwärmt wird; darauf folgt Abspülung in fließendem Wasser gute 2 Minuten lang. Aufkochen der Farblösung verdirbt die Präparate vollständig; deshalb ist, wenn möglich, das Einstellen der Färbeschale in ein Wasserbad von 60—70° vorteilhaft, aber entbehrlich.

Man erhält auf diese Weise zunächst eine intensive Rotfärbung der Spirochäten, so daß sie auch mit minder guten Mikroskopen auffindbar werden. Von einem blassen Farbton kann allerdings nicht mehr die Rede sein. Man könnte also einwenden, daß die *Spirochaete pallida* einer ihrer charakteristischen Eigenschaften verlustig wird. Es handelt sich aber nur um eine allgemeine Zunahme der

Farbenintensität, insbesondere des roten Farbtones, und nicht um eine Verschiebung zu Gunsten des einen oder des anderen Parasiten. Die *Refringens* sieht in solchen Präparaten noch viel intensiver gefärbt aus als sonst, ebenso Mund-, Balanitis- und Vincentsche Spirochäten, die ich in vereinzeltten Fällen beobachten konnte; die *Spirochaete dentium*, die nach Hoffmann und v. Prowazek kaum sichtbar ist, wird bei Intensivfärbung leicht erkannt, ist aber blässer als die *Pallida*.

Ebenso werden durch die Intensivfärbung die Geißeln deutlich sichtbar und, wie mir scheint, besser bei der *Pallida* als bei den anderen beim Menschen parasitierenden Spirochäten. (Blutparasiten bleiben unberücksichtigt.) Vor der von Schaudinn benutzten Loefflerschen Geißelfärbung hat sie den Vorzug, sicherer und mit weniger Farbstoffniederschlägen zu arbeiten; ganz lassen sich letztere schwer vermeiden. Borrel konnte unter Tausenden von Spirochäten mittels Loefflerscher Färbung nur 3—4mal geißelartige Fortsätze erkennen; mit der Intensivfärbung wird mindestens die Hälfte der Präparate demonstrierbar; störend auf die Erkennung der Geißeln wird zuweilen der rote Grundton, noch störender ein schlecht ausgestrichenes Präparat.

Schaudinn zeigte uns als spezifisches Merkmal der *Spirochaete pallida* je eine endständige Geißel; für ihre Sonderstellung als *Treponema* war diese Eigenschaft mit maßgebend. Seitdem sind aber bei anderen Spirochäten dieselben Geißeln gefunden worden, so daß als einziger morphologischer Grund — andere besitzen wir zur Zeit noch nicht — für die Klassifizierung der *Pallida* als *Treponema* nur noch der kreisförmige Querschnitt übrig bleibt, im Gegensatz zur Bandform der anderen, wie dies bei Betrachtung der lebenden Individuen sich zu erkennen gibt. Nach Schaudinn konnte Herxheimer in Photogrammen, die er nicht selbst wiedergibt, einige Male Geißeln bei der *Pallida* sehen; Borrels Befunde sind schon oben genannt. Auch Hoffmann stellte zuweilen die Geißeln bei Anwendung der Weidenreichschen Fixation dar. Beiläufig möchte ich erwähnen, daß Formalin neben Osmium von Weidenreich bereits namhaft gemacht wird, daß eine Nachbehandlung mit Kaliumpermanganat überflüssig ist und $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute zur Fixation vollkommen ausreichen.

In den nach obigem Verfahren behandelten Präparaten zeigen sich die Geißeln als feine Fortsätze von verschiedener Länge, mehr oder weniger geschlängelt, einmal fast geradlinig, das andere Mal in großen unregelmäßigen Bogen oder in mehreren Windungen hingezogen. Zuweilen sehen sie stellenweise verdickt aus, ja nach Photogramm 1 erscheint die Annahme einer Bandform der Fortsätze gerechtfertigt, die sich, von der Kante gesehen, als dünner Faden, von der Fläche gesehen, als breites Band darstellen. Die Geißelnatur wird dadurch fraglich, und es würde sich demnach bei der *Spirochaete pallida* ebenso wie bei anderen (cf. Hoffmann und v. Prowazek) nicht um Geißeln handeln, sondern um eine Fortsetzung des Periplasts. Es ist nur etwas schwer verständlich, warum die cylindrisch geformte *Spirochaete pallida* bandförmige Periplastfortsätze haben soll. Ich neige daher mehr der Auffassung zu, daß der Periplastfortsatz ebenfalls cylindrisch ist, aber als leere Hülle Schädigungen leicht zum Opfer fällt, daher auch einmal stellenweise platt gedrückt werden und so die Vorstellung einer Bandform erwecken kann. Es könnte sich aber auch um Kontraktionszustände handeln, wozu allerdings die Annahme von Periplastmyopane bei der *Spirochaete pallida* bis in die Fortsätze hinein notwendig ist.

Da es mir aber bis jetzt nicht gelungen ist, die Geißeln am lebenden Objekt zu studieren, so komme ich über die Annahme nicht hinaus.

Meist findet man den von Schaudinn angegebenen Typus, an jedem Ende eine Geißel, zuweilen aber auch eingeißelige Spirochäten, in manchen Präparaten sehr zahlreich. Oft gelingt es jedoch, einen zweiten Fortsatz an dem scheinbar geißellosen Pole mit starker Vergrößerung oder bei Betrachtung der Mikrophotogramme oder deren Vergrößerungen mit der Lupe zu erkennen. Die ganz vereinzelt wirklich eingeißeligen Spirochäten sind also nur als Kunstprodukt aufzufassen, ebensowohl die zunächst befremdend wirkenden seitenständigen Geißeln (cf. Photogramm 2 u. 3). Allzu selten sind diese nicht, und doch können sie kaum anders als durch die Annahme eines Abgleitens oder Abreißen erklärt werden. So sieht man sie zuweilen in nicht ganz festem Zusammenhang mit der Spirochäte oder an dem einen Ende fehlt die Geißel, weil sie eben in der Mitte haftet. Wären sie nicht immer in der Einzahl vorhanden, so könnte man daraufhin die Zugehörigkeit der *Spirochaete pallida* zu den Protozoen in Abrede stellen.

Es besteht zur Zeit eine Meinungsverschiedenheit bezüglich der meisten bekannten Spirochäten, ob sie in die Reihe der Bakterien oder der Protozoen einzustellen sind. Die erste Ansicht wird vertreten durch die französische Schule mit Laveran, Borrel, Levaditi und durch v. Zettnow, mit dem sich Koch einverstanden erklärt; die zweite wird durch die Schaudinnsche Schule mit v. Prowazek verteidigt. Am ausgesprochensten besteht zur Zeit der Gegensatz wohl bei der Hühnerspirochäte. Auf der einen Seite werden bei ihr Geißelbüschel und Querteilung nachgewiesen (Borrel), auf der anderen Längsteilung und undulierende Membran (v. Prowazek). Die Geißelbüschel können als abgelöste Periplastmyophane gelten. Die Teilungsformen lassen meist eine verschiedene Deutung zu. Eine Querteilungsfigur kann als Ende einer Längsteilung aufgefaßt werden, im Moment, wo die beiden Individuen ganz ausgebildet, also schon vollständig beweglich, auch hintereinander statt wie ursprünglich parallel gelagert sein können. Andererseits sind Y-Formen ebenso gut beginnende Längsteilung als zufällige Aneinanderlagerung.

Bezüglich der *Spirochaete pallida* besitzen wir ja nun den Nachweis einer Längsteilung der Geißeln durch Schaudinn und Herxheimer. Die Abbildung des letzteren ist aber nicht überzeugend; die eine Geißel ist zu dick und zu geradlinig und wird wohl eher als angelagerter Bacillus oder etwas ähnliches angesehen werden, wie mir aus eigenen Befunden sehr wahrscheinlich wird. Richtige längsgeteilte Geißeln bekam ich trotz emsigen Suchens nie zu Gesicht. Auch sind die oft beschriebenen Y-Formen nicht ohne weiteres ein Beweis der Längsteilung. Denkt man sich in Photogramm 5 bei der unteren Spirochätengruppe die Geißeln weg, so entsteht eine typische Y-Form, die durch Sichtbarwerden der Geißeln sofort sich als einfache Aneinanderlagerung zu erkennen gibt¹⁾.

Die von v. Prowazek bei der Hühnerspirochäte beschriebene undulierende Membran wird von v. Zettnow angezweifelt; es handelt sich nach ihm einfach um Schmutzsäume, deren Vorkommen auf Grund seiner Photogramme nicht geleugnet werden kann. Inwieweit die v. Prowazekschen Befunde diesen Einwand beseitigen, entzieht sich vorläufig der Beurteilung; seine ausführliche Arbeit bleibt abzu-

1) Die Wiedergabe dieses Clichés bleibt leider hinter den eigenen Kopien zurück.

warten. Bei der *Spirochaete pallida* wurde von Herxheimer ein heller Schein als undulierende Membran zuerst anerkannt, dann als Kunstprodukt entpuppt. 2mal gelang es mir, einen zarten, florartigen Saum, der die Spirochäte einseitig begleitet, zu photographieren (No. 4 u. 6); auf Vergrößerungen der Photogramme, deren Wiedergabe leider sehr umständlich ist, kommen dieselben besser zur Geltung. Das eine Mal könnte man diesen Saum wegen des benachbarten Farbstoffkleckses mit der Bezeichnung Schmutzsaum abfertigen, wenn auch die Einseitigkeit und Regelmäßigkeit bemerkenswert bleibt und an der zwischen der Spirochäte und dem Farbenkleck verlaufenden Geißel ein derartiger Saum nicht sichtbar ist. Photogramm 6 erscheint mir aber einwandfrei. Jedendfalls sehen die Schmutzsäume, wie sie v. Zettnow bringt, nicht so aus. Durch Quellung mit Karbolsäure oder destilliertem Wasser nach den Angaben von v. Prowazek die undulierende Membran leichter sichtbar zu machen, ist mir bis jetzt mißlungen; im glücklichsten Falle waren die Spirochäten in ihrer Form erhalten, aber so schwach gefärbt, daß Details verloren gingen, meist war überhaupt nichts mehr von Spirochäten zu sehen. Vielleicht ist es bei raschem Arbeiten doch möglich, einmal bessere Resultate auf diesem Wege zu erlangen.

In Photogramm 4 erscheint die undulierende Membran breiter an der Stelle, wo im Innern des Spirochätenleibes eine ovale Verdichtung liegt. Diese ist in Photogramm 1 besser zu erkennen an den beiden Individuen, ebenso, wenn auch schlechter, in der verzerrten Spirochäte von Photogramm 4. Der Kürze halber und wohl mit einiger Berechtigung sei diese Verdichtung als Kern angesprochen, obwohl strikte Beweise für die Kernnatur noch ausstehen. Größere Bedeutung erlangen diese Befunde dadurch, daß der Kern meist in der dritten Windung, von einem Ende ab gerechnet, zu liegen kommt. Zuweilen findet sich noch ein zweiter kleinerer, undeutlicher hervortretender Punkt im Spirochätenleib, dessen Wert vorläufig gering anzuschlagen ist, da er von künstlichen Auflagerungen schwer zu unterscheiden ist. Gerade deswegen spricht sich Herxheimer äußerst vorsichtig aus über die Verdichtungen, die er im Innern der Spirochäte zu erkennen glaubt. Wechselmann und Löwenthal konnten dagegen ultramikroskopisch in jedem Individuum einen Kern sehen. Es scheint also ein kernartiges Gebilde bei der *Spirochaete pallida* nicht nur vorhanden, sondern auch färberisch darstellbar zu sein.

Die Protozoennatur der *Spirochaete pallida* wird also damit auf eine sicherere Basis gestellt als bisher. Das Suchen nach anders geformten Entwicklungsstadien dürfte also Aussicht auf Erfolg haben, besonders bei tertiären Formen, wo die *Spirochaete* unendlich selten und spärlich gefunden wird. Doch möge man nur an solchem Material Untersuchungen vornehmen, das möglichst absolute Sicherheit vor Verwechselungen bietet, also durch sterile Entnahme an geschlossenen Effloreszenzen, etwa wie dies Reuter tut, oder besser an Organen von frischen Föten und Neugeborenen. Die Befunde von Krzystalowicz und Siedlecki bedürfen dringend einer derartigen Bestätigung, die ich nicht bringen kann. Auf Ausstrichen von der Unterfläche eines frisch abgeschnittenen Kondyloms konnte ich zwar einige dickere Spirochätenformen zu Gesicht bekommen, daneben auch vereinzelte Kokken. Die spitzen Enden allein sind kein genügendes Charakteristikum für die Zugehörigkeit zur *Pallida*. In Photogramm 7 sind Balanitisspirochäten mit spitzen und stumpfen Enden zu sehen (die Geißelfortsätze sind bei einzelnen noch

gerade zu erkennen), in Photogramm 5 und 6 endigt je eine *Pallida* stumpf.

Von einer Kultivierung dürfen wir mehr erwarten, wenn auch nicht alle Entwicklungsformen in der Kultur anwesend zu sein brauchen. Bis jetzt sind allerdings die Züchtungsversuche resultatlos verlaufen, diejenigen von Leuriaux und Geets wahrscheinlich inbegriffen. Denn diese Autoren benutzen als Ausgangsmaterial Cerebrospinalflüssigkeit, in der sie Spirochäten nicht nachgewiesen haben, und bei der von anderen nie Spirochäten gefunden worden sind. Wenn also die gezüchteten Formen von vornherein etwas anderes als *Spirochaete pallida* zu sein scheinen, so sind auch die Figuren wenig dazu angetan, die Zweifel zu entkräften; einzelne stellen direkt Bakterien dar. Daß Formen sich finden lassen, die mit den Siegelschen Cytorrhysten identifiziert werden, bietet keinen Anlaß, die Kultur als *Spirochaete pallida* zu bezeichnen. Die *Cytorrhysten*-Formen sind von zelligen Zerfallsprodukten, wie ich mit Mühlens und Hartmann u. A. an der Hand von $\frac{3}{4}$ -jährlichen Untersuchungen bei Vaccine aussagen kann, sehr schwer oder gar nicht zu unterscheiden.

Mit der Intensivfärbung können also morphologische Details erforscht werden. Sie kann aber auch in der Praxis zu leichterem Aufsuchen der *Spirochaete pallida* verwertet werden; die dazu gehörige Fixierung in Osmium- oder Formalindämpfen wird durch die Fixationsröhre von Hamm¹⁾ bequem und handlich werden.

Den Herren Prof. Forster und Levy, sowie Herrn Prof. Wolff bin ich für ihre wohlwollende Unterstützung und Förderung meiner Untersuchungen zu großem Danke verpflichtet.

Literatur.

- Borrel, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1906. No. 3.
 Levaditi, ibid. 1906. 28. VII.
 Krzystalowicz und Siedlecki, Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XLIII. Heft 1.
 Leuriaux und Geets, Centralbl. f. Bakt. etc. Orig. Bd. XLI. Heft 6.
 Mühlens und Hartmann, ibid. Heft 1—4.
 Hoffmann und v. Prowazek, ibid. Heft 7 u. 8.
 v. Prowazek, Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXIII.
 Schaudinn, Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 42.
 Weidenreich, Fol. haematol. 1906. No. 1.
 Loewenthal, Biophysik. Centralbl. 1906. (Dasselbst weitere Literatur.)
 Herxheimer und Löser, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 46.
 Hoffmann und Halle, ibid. 1906. No. 33.
 Reuter, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. LIV. Heft 1.
 v. Zettnow, ibid. Bd. LIII.

Erläuterung der Photogramme.

Sämtliche Photogramme sind aufgenommen mit Zeiss apochromat. Oelimmersion 2 mm und Leitzschem kleinen mikrophotographischen Apparat, Kompensationsokular 6, Auerlicht, Silbereosinplatten, zum Teil mit Gelbfilter oder ohne Filter. Expositionszeit 2—4 Minuten. Vergrößerung ca. 1000. No. 1—6 stammen von breiten Kondylomen an den Genitalien oder Oberschenkeln, No. 7 von einer frischen Sklerose am Praeputium.

1) Erscheint in dieser Zeitschrift.

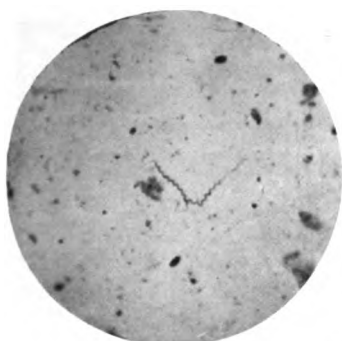


Fig. 1.

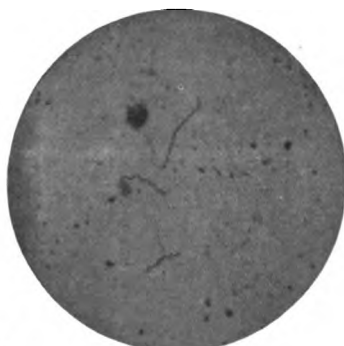


Fig. 2.



Fig. 3.

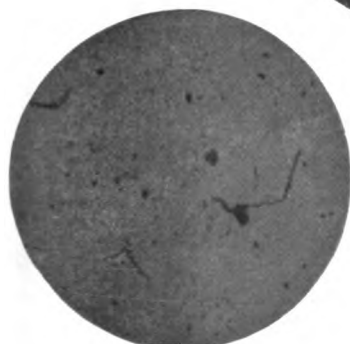


Fig. 4.

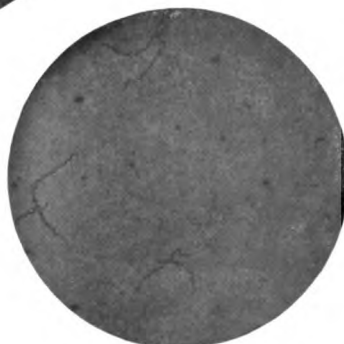


Fig. 5.



Fig. 6.

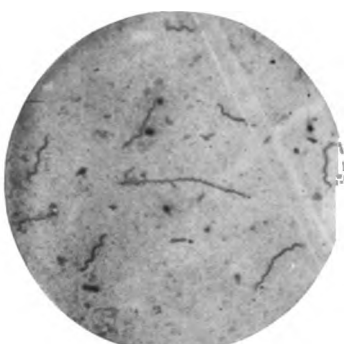


Fig. 7.

Nachdruck verboten.

Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires).

4^e Mémoire.

La Syphilis.

Par le Dr. F. J. Bosc, Professeur à l'Université de Montpellier.

Avec 17 figures.

(Fortsetzung.)

L'étude des proliférations syphilitiques montre que les lésions sont de même ordre pour les cellules épithéliales et conjonctives et qu'il ne s'agit pas d'un processus phlegmasique banal mais de néoformations de type néoplasique. Les cellules de toute lésion syphilitique sont des cellules malades mais elles le sont d'une certaine façon qui est celle que j'ai décrite dans la variole, dans la clavelée et qui est aussi celle qui existe dans le cancer. Au lieu d'être tuée rapidement, la cellule présente un processus d'hyperactivité nutritive qui se marque par son hypertrophie progressive avec hyaloplasma abondant et par une prolifération active fréquemment karyokinétique. Ce n'est qu'après un temps considérable que la cellule manifeste une atteinte progressive de sa nutrition : dissolution du hyaloplasma, apparition du réticulum spongioplasmique, désagrégation vacuolaire de ce dernier, transformation utriculaire de la cellule et de son noyau. Ce processus de plasmolyse et de nucléolyse aboutit à la mort de la cellule et à sa désagrégation totale. En outre de ces caractères particuliers des lésions propres à chaque cellule, l'ensemble de la néoformation présente une disposition des cellules proliférées qui aboutit à la formation de structures cancéreuses ou adénomateuses pour les épithéliums et très rapprochées du sarcome pour la partie conjonctive.

Pour que de semblables lésions puissent se manifester il est nécessaire que l'agent pathogène ne puisse pas, par sa virulence propre, tuer rapidement les cellules arrivées à son contact; il devra agir comme un parasite v'rai c'est-à-dire susceptible de provoquer d'abord une hyperactivité cellulaire qui lui permet de vivre aux dépens des cellules-hôtes mais qui aboutit à l'usure de ces cellules et à leur mort.

Or le tréponème agit bien sur les cellules comme tous les agents des maladies bryocytiques, en général, c'est-à-dire en véritable parasite: il se développe non seulement dans les interstices cellulaires et au contact immédiat des cellules et en particulier des cellules épithéliales, mais encore il pénètre et vit dans leur protoplasma. Au début de cette pénétration, la cellule s'hypertrophie et présente un noyau chargé de chromatine; puis la cellule devient vacuolaire et utriculaire et finit par se désagréger. Le tréponème inclus agit donc comme les inclusions vaccinales, varioliques ou clavelleuses, comme les coccidies ou grégaires hôtes de cellules épithéliales ou conjonctives. Nous savons que pour les coccidies plus leurs formes de reproduction sont abondantes et petites et plus elles agissent activement sur les tissus au point d'amener leur nécrose rapide; de même le virus de la clavelée ou de la variole peut dans certains cas produire des dégénérescences cellulaires massives. Nous avons vu le virus syphilitique développer une même action dégénérative brutale quand il agit en amas volumineux au centre d'une néoformation conjonctivo-vasculaire syphilitique et c'est ce processus qui constitue la transformation dite gommeuse du syphilome.

Rôle défensif de la néoformation cellulaire; phagocytose. Dans l'étude de la variole, de la clavelée et du cancer j'ai voulu montrer que la néoformation cellulaire néoplasique, la tumeur, non seulement servait de milieu nutritif au parasite mais constituant une véritable défense pour l'organisme. On peut se demander en effet pourquoi la lésion spécifique demeure limitée à un amas de cellules qui constitue la tumeur. L'explication doit en être recherchée dans ce fait que les cellules proliférées ont subi des modifications hypernutritives qui les rendent plus propres que les cellules normales à la vie du parasite et qu'en outre leur prolifération est assez active, dans leur masse et sur les bords, qu'elles suffisent à englober tous les parasites à mesure de leur pullulation. La tumeur apparaît donc comme un moyen de défense de l'économie qui par une réaction locale intense en

rapport avec la nature du virus englobe le parasite et l'empêche de se répandre dans l'organisme. Ce rôle défensif apparaît cependant au premier abord paradoxal si l'on considère que la situation du parasite dans les cellules de la tumeur empêche l'action des phagocytes leucocytaires. Mais cet obstacle à cette phagocytose n'est pas réel pour cette bonne raison que les leucocytes ne paraissent avoir aucune action sur les tréponèmes, comme sur les virus des maladies bryocytiques. On ne trouve de leucocytes ni dans la tumeur ni à son voisinage tout au moins pendant sa période d'accroissement et des polynucléaires n'apparaissent qu'à la période de résolution et cela pour phagocyter non des parasites actifs mais des produits de dégénérescence cellulaires ou parasitaires.

La phagocytose se fait en effet non par les leucocytes mais par les cellules fixes et au sein même de la tumeur. Ce sont surtout les cellules endothéliales qui ont l'action phagocytaire la plus intense et on peut en suivre toutes les phases pour ce qui regarde les tréponèmes. Cette phagocytose est très nette au niveau des vaisseaux qui traversent les syphilomes du foie de l'hérédosyphilis grave: sur la paroi d'une cellule endothéliale hypertrophiée s'étend un tréponème, parfois plusieurs, qui s'y accole intimement, puis pénètre son protoplasma. Là il se présente tantôt incurvé, parfois les deux extrémités en contact de façon à former un cercle. Dans les cellules endothéliales devenues énormes, vacuolaires, avec 2 et quelquefois 4 à 5 noyaux, de type épithélioïde, on trouve le tréponème incurvé entre les noyaux, et l'on trouve même des cellules géantes véritables avec 5 à 6 spires reconnaissables, le reste du tréponème ayant subi une transformation granuleuse à grains très inégaux. Le tréponème finit par être réduit à des granulations ou à des boules réunies en amas ou dispersées dans le protoplasma. Dans certains cellules endothéliales à noyaux multiples et prenant l'aspect de grands macrophages on peut voir 3 à 4 tréponèmes en dégénérescence diversement avancée. Souvent ces produits de dégénérescence sont enfermés dans des espaces vacuolaires, constituant des inclusions véritables.

De grands mononucléaires interviennent dans l'intérieur des vaisseaux et surtout des vaisseaux lymphatiques et dans les alvéoles pulmonaires (Levaditi), pour phagocyter les tréponèmes, mais nous n'avons pu mettre que rarement cette action en évidence, beaucoup des formes qui ressemblent à des macrophages provenant de cellules fixes du tissu conjonctif et en particulier de cellules endothéliales.

À côté des cellules endothéliales les plasmazellen présentent une action phagocytaire réelle: ces cellules de type amiboïde sont aptes à saisir, à englober et à digérer les tréponèmes et peut-être peuvent-elles, par migration lente à travers les espaces conjonctifs, développer plus fortement en un point leur action phagocytaire. Dans le cerveau leur distribution le long des vaisseaux et autour de cellules nerveuses, leur plasmolyse et vacuolisation dépendent certainement de l'action directe de l'agent pathogène. On trouve en effet dans les lésions syphilitiques graves, des tréponèmes enfermés dans le protoplasma des plasmazellen hypertrophiées et ils peuvent y subir le même processus de dégénération que dans les cellules endothéliales.

V.

Comparaison entre la syphilis et les autres maladies bryocytiques ou à protozoaires (variole, vaccine, clavelée, malaria, trypanosomiasés).

L'étude des symptômes et des lésions montre une analogie profonde entre la syphilis et tout ce groupe de maladies que nous réunissons sous le nom de maladies bryocytiques et qui comprend à côté de maladies dont l'agent pathogène est connu, comme la malaria et les trypanosomiasés, des maladies du même type mais dont l'agent n'est pas déterminé d'une façon certaine, comme la variole, la vaccine, la clavelée, la rage, la fièvre aphteuse, le molluscum contagiosum, le cancer.

Entre la syphilis et le groupe des maladies varioliques, la ressemblance est indéniable: dans l'un et l'autre cas il s'agit de maladies éruptives débutant par une pustule d'inoculation qui apparaît après un stade d'incubation plus ou moins long, évolue d'abord isolément et s'accompagne ensuite d'une éruption généralisée avec des phases identiques de macule, de papule et de pustule et avec cicatrice de même type. Dans

L'étude symptomatique de la syphilis j'ai insisté d'une façon particulière sur la ressemblance à tel point frappante qui existe entre la syphilis et la clavelée, que si on ne considère pas la marche plus rapide des accidents claveux, ces derniers reproduisent exactement les caractères des accidents syphilitiques. Cette couleur jambon-fumée et cette évolution du chancre et des éléments éruptifs, avec induration suivie de résolution spontanée, qui paraissent appartenir exclusivement à la syphilis, existent à un degré encore plus prononcé dans la clavelée. L'histologie des lésions démontre encore davantage, si c'est possible, cette parenté entre la syphilis et les maladies varioliques et surtout la clavelée. Notre étude actuelle montre en effet que dans la syphilis il ne s'agit pas seulement d'une néoformation conjonctive, mais que les épithéliums participent au processus, au même titre que dans les maladies varioliques, au point de produire des formations épithéliales de type néoplasique se rapprochant beaucoup du cancer. La prolifération conjonctive va avec une néoformation prononcée de vaisseaux à endopérivascularite intense et elle se marque par une multiplication active des cellules fixes du tissu conjonctif qui revêtent surtout deux types, celui de cellules à prolongements multiples et de cellules d'aspect amiboïde, libérées de la trame et auxquelles on donne le nom de plasmazellen. L'évolution de cette néoformation épithéliale et conjonctivo-vasculaire est exactement semblable dans la syphilis et les maladies varioliques : dans toutes, la prolifération ne substitue au tissu antérieur (stade d'induration), puis subit une résolution spontanée qui élimine toute la néoformation, en se limitant à elle, et qui produit, en raison de la substitution totale de la néoplasie au tissu antérieur, une cicatrice plus ou moins profonde et indélébile. Dans toutes ces maladies la résolution se fait suivant un processus terminal de dégénérescence granulo-aqueuse mais la dégénérescence vitreuse est un fait général et la transformation gommeuse n'est pas spéciale à la syphilis ; j'ai pu observer dans une clavelée à marche très lente une véritable gomme du poumon. Les lésions de chacune des cellules de la néoformation expliquent l'évolution de cette dernière et en décrivant ces lésions dans la variole ou la clavelée on fait la description de celles qui existent dans la syphilis : après une prolifération souvent karyokinétique, à désorientations prononcées, les cellules, autant épithéliales que conjonctives, présentent une hypertrophie sombre, puis une hypertrophie claire qui devient très-considérable et est suivie de plasmolyse et de nucléolyse avec transformation vacuolaire et dégénérescence granulo-aqueuse. J'ai déjà insisté depuis plusieurs années (35) sur la ressemblance des lésions cérébrales dans la clavelée, la syphilis et la rage : mêmes néoformations périvasculaires et péricellulaires (autour des cellules cérébrales) constituant des lésions diffuses avec petits nodules microscopiques, avec vaisseaux de nouvelle formation à endopérivascularite prononcée. J'ai montré en outre (Compt. rend. soc. biol. 1903) que dans la rage il se fait des lésions épithélio-conjonctives des glandes de même ordre que celles des maladies varioliques. L'étude de la structure générale épithélio-conjonctivo-vasculaire des lésions bryocytiques, y compris la syphilis, et l'étude des lésions de chacune des cellules de la néoformation, montrent qu'il s'agit d'une néoformation de type néoplasique qui se rapproche beaucoup du cancer : proliférations épithéliales désordonnées à pénétration profonde, globes épidermiques, inclusions cellulaires, formations épithéliales de type adénomateux ou adéno-épithéliomateux ; évolution de la lésion cellulaire non comme dans les inflammations aiguës mais comme dans les néoplasmes, c'est-à-dire hypertrophie progressive suivie d'un épuisement nutritif et de dégénérescence, comme aussi dans tous les cas de parasitisme vrai. Les rapports que j'ai montré avec netteté entre les néoplasies varioliques et le cancer peuvent apparaître encore plus frappants dans la syphilis, au point de vue à la fois symptomatique et histologique : non seulement l'épithélioma peut compliquer les stades de la glossite tertiaire (cancer scléro-gommeux), mais les ulcérations tertiaires de l'anus peuvent présenter une singulière ressemblance avec l'épithéliome et il apparaît de plus en plus comme fondé que la leucoplasie buccale qui aboutit si souvent au cancer est d'origine syphilitique.

Si l'on compare, d'autre part, la syphilis avec d'autres maladies qui sont dues à des protozoaires bien déterminés, comme la malaria, on trouve des ressemblances symptomatiques frappantes et j'ai essayé, dans ce mémoire, de les mettre en évidence : même caractère paroxystique des accidents, mêmes accès de fièvre à type intermittent, quotidien ou tierce, avec stades de frisson, de chaleur et de sueur, ou à type rémittent ou pernicieux ; même persistance du virus dans l'organisme avec réveils brusques après des périodes de latence plus ou moins longues.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Ein 21 Jahre alter Fall von Trichinose mit lebenden Trichinen.

Von Prof. V. Babes in Bukarest.

Mit 2 Figuren.

(Schluß.)

Es wurden einer Reihe von Tieren, Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen, Muskelstückchen verfüttert und war bei der Mehrzahl derselben die gesamte Muskulatur schon nach 8—10 Tagen von Trichinen durchsetzt. Eine nach 10 Tagen getötete Maus zeigt folgende Muskelveränderungen (Fig. 2):

Zunächst finden sich die Trichinen im interstitiellen Gewebe sowie frei in den Muskelfasern, anfangs langgestreckt, dann geknickt und endlich zusammengerollt. Das Sarkolemm reagiert heftig infolge dieser Invasion, indem die Sarkolemmkerne vermehrt sind und, nachdem die Trichine sich zusammengerollt hat, den durch den Parasiten erzeugten Riß in der Achse der Faser ausfüllen (*m'*). Die Querstreifung verschwindet in der Nähe des Risses, findet sich aber noch an der Peripherie der Faser. Die Kapsel treibt nun eine Stelle der Faser auf, indem immerhin zwischen Kapsel und Trichine (*T*) eine Zone von Kleinzellen besteht. Die Kapsel ist von Anfang an doppelt, zunächst eine dünne, nach innen undeutlich begrenzte, gefärbte Schicht, dann ein eigentümliches schaumiges Gewebe, zwischen dessen Vakuolen Sternzellen auftreten, so daß eine Art Schleimgewebe entsteht. Hierauf folgt die rundliche zweite Kapsel, ziemlich dick, homogen, ungefärbt, die spiralförmige Trichine enthaltend.

Allmählich geht nun die trichinenhaltige Muskelfaser in einem dichten Granulationsgewebe unter (*e*), welches auch die benachbarten proliferierten Muskelfasern umgibt und infiltriert. Auch die Gefäße des Muskels sind von zum Teil eosinophilen Rundzellen umgeben (*v*). Weder im Blute, welches in unserem Falle mikroskopisch normal befunden wurde, noch in den Organen konnte eine wesentliche Vermehrung der eosinophilen Zellen gefunden werden. Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Trichineneinwanderung von Anfang an eine heftige exsudative Entzündung des Muskels mit Auftreten zum Teil eosinophiler Zellen verursacht; was weniger bekannt sein dürfte ist die ungemein lange, im gegenwärtigen Falle über 20 Jahre lang andauernde Reaktion des die Trichinen beherbergenden Muskels. Diese Reaktion besteht in einer Neubildung von Muskelfasern, in Sarkolemmwucherung, in einer reichlichen interstitiellen Wucherung mit Vermehrung der Kapillaren und mit Granulationsgewebe namentlich in der Umgebung der Kapseln.

Die übrigen Organe, Lunge, Herz, Leber, Nieren, zeigen mikroskopisch reichliche Bindegewebswucherung. Das ungemein verdickte Myokard läßt an zahlreichen Stellen reichliches interfasciculäres und intrafasciculäres, skleröses, eosinophiles Gewebe, besonders in der Nähe des Endokards, erkennen, während das subperikardiale Gewebe der Sitz reichlichen Granulationsgewebes, besonders in der Umgebung von Gefäßen,

ist und die oberflächliche Muskelschicht, besonders des linken Ventrikels, eigentümlich verändert erscheint, indem die Muskelfasern trübe, zusammengedrängt, mehr homogen erscheinen mit quer zusammengedrückten,

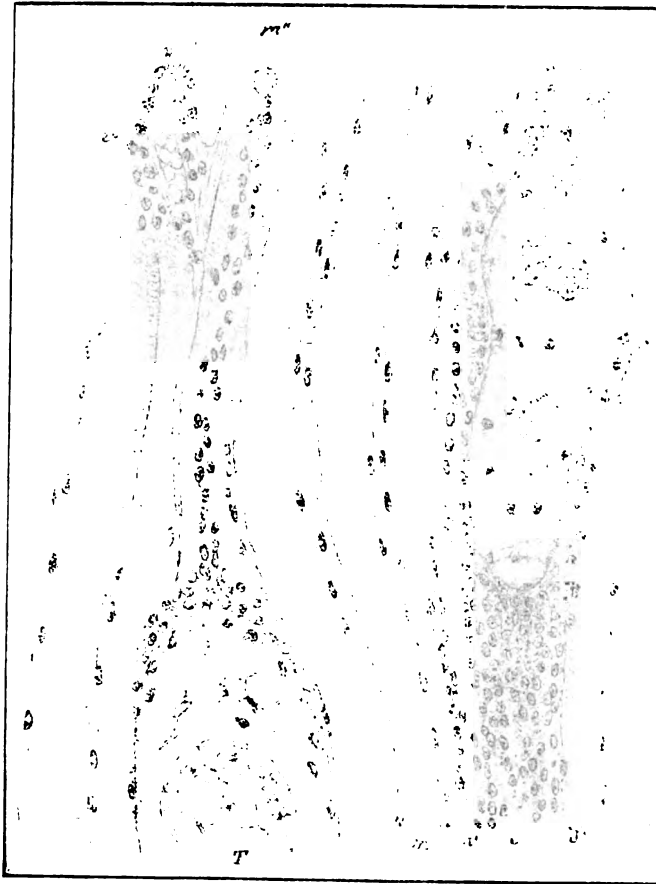


Fig.-2. Aus meinem Fall bei Mäusen erzeugte Trichinose (Interkostalmuskel) 10 Tage nach der Infektion. Dieselbe Behandlung und Vergrößerung wie in Fig. 1. *m* fast normale Muskelfaser. *m'* Muskelfaser in der Nähe einer Trichine mit zelliger Invasion, aus der Wucherung des Sarkolemmas stammend. *m''* Muskelfaser mit durch die Wanderung der Trichine erzeugter axialer Zerstörung, Zellwucherung und wenigen roten Blutkörperchen. *C* Trichine im Beginn der Einkapselung. Dieselbe ist zunächst von einem Hohlraum und von einer dünnen eigenen Kapsel umgeben. Hierauf folgt ein eigentümliches, schaumiges, sternzelliges Gewebe oder Exsudat und endlich die dickere, äußere, basophile Kapsel. *T* fertig eingekapselte Trichine mit denselben Kapseln. *v* kleines, von Granulationsgewebe umgebenes Blutgefäß. *e* durch Invasion und Wucherung gänzlich zerstörte Muskelfaser in der Verlängerung der unfertigen Trichinenkapsel.

hyalinen-Kernen, während das Zwischengewebe reduziert, doch reich an ungleich großen, zum Teil fragmentierten Kernen ist. Die Muskelfasern sind pigmentreich, enthalten aber keine Fetttröpfchen.

Die Muskelfasern des übrigen Myokards sind zum Teil durch faseriges, altes, mäßig zellreiches Bindegewebe bedeutend auseinandergedrängt,

größtenteils hypertrophisch mit großen, gut gefärbten, plattgedrückten Kernen, doch finden sich neben den gewöhnlich an der Peripherie der Muskelbündel liegenden verdickten Fasern auch viele atrophische. Namentlich an den zahlreichen Stellen, welche zum Teil den Muskelansätzen entsprechen und an welchen reichliches skleröses, eosinophiles Gewebe im interfascikulären Gewebe auftritt und in die Muskelbündel eintritt, sind die Muskelfasern zum großen Teil geschwunden oder von sklerösem Gewebe umgeben atrophisch, homogen, während in der Umgebung der Sklerose hypertrophische, lappig begrenzte, groß- und dunkel-körnige Muskelfasern auftreten. Die Venen sind erweitert, mit verdickten Wänden, die Arterien kaum verdickt, manchmal von reichlichem Bindegewebe umgeben.

Die Nieren sind zum großen Teil arteriosklerotisch verändert. Die Glomeruli zum großen Teil verödet oder sklerosiert, von reichlichem homogenem Bindegewebe umgeben. Im übrigen ist das interstitielle Bindegewebe nur mäßig verdickt. In der Rindensubstanz, besonders aber in den Pyramiden, enthalten die zum Teil erweiterten Kanälchen reichliche Cylinder oder schaumige albuminöse Massen. In der Umgebung von Gefäßen stellenweise Anhäufung von Rundzellen. Die mikroskopische Untersuchung der linksseitigen narbigen Schwiele der Pleura läßt die krebssige Natur der in der Schwiele aufgetretenen Geschwülste erkennen, indem es sich um ein alveoläres, von jungen Epithelzellen erfülltes Gewebe mit Karyokinesen handelt. In dem zentralen Anteil finden sich mehrere größere Alveolen, welche von allerdings gewucherten Cylinderzellen ausgekleidet und erfüllt sind, während die Alveolen an der Peripherie und in den kleineren Knötchen mit polymorphen Elementen erfüllt sind.

Diagnose: Vor 21 Jahren unter typhusähnlichen Erscheinungen und Gesichtsoedem verlaufene Trichinose. Zahllose verkalkte, lebende Trichinen in allen Körpermuskeln. Cor bovinus und chronische, skleröse sowie frischere subperikardiale Myocarditis, Nephritis auf arteriosklerotischer Basis, braune Induration der Lunge und Beginn eines Carcinoms in einer pleuropulmonalen Schwiele. Mäßige Lebercirrhose, chronische, hypertrophische Gastritis. Hydrops, Ascites, Anasarka.

Ueber 20 Jahre alte Fälle von Trichinose mit verkalkten, doch lebenden Parasiten sind äußerst selten und selbst angezweifelt (Brouardel in *Traité de méd.* 1906). Unser Fall ist demnach besonders insofern interessant, als bei Fehlen von Trichinose seit mehr als 20 Jahren in Rumänien und auf Grund der sorgfältigen Anamnese eine spätere Infektion hier ausgeschlossen ist, so daß derselbe beweiskräftiger ist als andere, welche in Gegenden vorkommen, wo Trichinose weniger selten ist. Wir kennen bloß einen angezweiferten Fall von Klopsch¹⁾ aus Breslau, in welchem die Trichine noch nach 24 Jahren lebend gefunden wurde. Daß in diesem Falle vor 24 Jahren eine Invasion von Trichinen stattfand, ist wohl nicht zu bezweifeln, wohl aber, daß die Trichinen noch lebend waren, nachdem positive Experimente an Tieren nicht beschrieben sind und bloß bemerkt wird, daß die Trichinen beweglich waren, was auch auf Täuschung beruhen konnte.

1) Virchows Arch. Bd. XXXV. 1863. p. 609.

Ein weiteres Interesse gewinnt unser Fall durch die eigentümlichen, so lange dauernden Muskelveränderungen sowie durch das eigentümliche Krankheitsbild. In der Tat sind mehrere Fälle bekannt, in welchen die Trichinose zu langdauernder Krankheit Anlaß gab, und wo endlich Myocarditis und Nephritis zum Tode führten. So beschreibt Opalka 28 Fälle in Berlin, bei welchen zum großen Teile auch Myocarditis und Nephritis gefunden wurde. Da sich aber in seinen Fällen oft nur 1—2 vereinzelte alte, abgestorbene, eingekapselte Trichinen fanden, ist an einen Zusammenhang zwischen Trichinose und Herz- oder Nierenkrankheiten in den meisten seiner Fälle kaum zu denken.

Es ist aber doch wahrscheinlich, daß in schweren Fällen diese Läsionen mit der Trichinose zusammenhängen können, und erscheint es mir auf Grund unserer Untersuchungen um so mehr berechtigt, in unserem Falle die Wirkung von Toxinen anzunehmen, als die Muskeln hier in der Tat der Sitz ungemein ausgebreiteter und tiefer von den Trichinen ausgehender Veränderungen waren. Leider sind in den Fällen von Opalka sowie in anderen alten Fällen die Veränderungen an den Muskeln nicht genügend untersucht worden.

Es ist in der Tat höchstwahrscheinlich, daß hier der Stoffwechsel des gesamten Muskelsystems seit vielen Jahren in wesentlich abnormer, pathologischer Weise vor sich gehen mußte, so daß auch die Stoffwechselprodukte pathologisch waren und offenbar, wenn auch in sehr chronischer Weise, auf Herz und Nieren toxisch einwirken konnten. Ob die ungemeine Vergrößerung des Herzens ebenfalls der Trichineninvasion zugeschrieben werden kann, ist zwar nicht sicher, doch glaube ich dies bei der ungemein schweren Veränderung der Muskeln, ihrer Kapillaren und Arterien als wahrscheinlich bezeichnen zu dürfen, indem allerdings auch der Alkoholmißbrauch und die Nephritis mit ausgebreiteter Verödung und Sklerose der Glomeruli zum Zustandekommen derselben beigetragen hatten.

Von rein pathologisch-anatomischem Interesse scheint der in diesem Falle erhobene Befund einer ungemein derben pleuropulmonalen Schwiele, vielleicht traumatischer Natur, zu sein, in welcher sich eine kleine Geschwulst entwickelt hatte. Es handelt sich um den Beginn eines Carcinoms, welches wahrscheinlich von abgeschnürten Bronchiolen oder Alveolargängen ausgegangen war. Merkwürdigerweise war auch in den früher beschriebenen, sehr lange dauernden Fällen von Trichinose [in Fall Klopsch und Fall Langenbeck¹⁾] Brustkrebs bei sonst gesunden Personen vorhanden, und schon Klopsch machte auf dieses Zusammentreffen aufmerksam. Jedenfalls besitzen wir aber zur Zeit außer diesem Zusammentreffen der beiden Erkrankungen keinerlei Basis, um einen Zusammenhang zwischen sehr langdauernder Trichinose und Carcinom annehmen zu können.

1) Deutsche Klinik, 1863.

Nachdruck verboten.

Die Hymenolepisarten der Vögel.

Von Dr. O. Fuhrmann, Académie Neuchâtel.

II. Allgemeiner Teil¹⁾.

Mit 25 Figuren.

In den nachfolgenden Zeilen soll die äußere Morphologie und Anatomie des Genus *Hymenolepis* einer vergleichenden Betrachtung unterzogen werden. Es wird sich aus derselben ergeben, daß die beiden von Cohn aufgestellten Subgenera *Hymenolepis* und *Drepanidotaenia* fallen gelassen werden müssen, ohne daß es möglich ist, eine andere natürliche Aufteilung des Genus vorzunehmen. Am Schlusse werden wir eine Zusammenstellung aller bis jetzt bekannten *Hymenolepis*-Arten und ihrer Verteilung in den verschiedenen Vogelgruppen geben.

Der Skolex der *Hymenolepis*-Arten ist sehr verschieden gestaltet, sowohl was die Größe als auch die Gestaltung der Bewaffnung anbetrifft. Im allgemeinen ist derselbe sehr klein, 0,1—0,3 mm im Durchmesser messend. Eine ganz besonders auffallende Ausnahme macht *H. megalops*, welche einen Skolex besitzt, dessen Durchmesser 1,5 mm beträgt.

Die Saugnäpfe sind je nach der Art und namentlich je nach dem Kontraktionszustand bald kreisrund, bald oval, bald tief, bald flach. Ihr Durchmesser, und dieser scheint charakteristisch für die *Hymenolepis*-Arten zu sein, beträgt fast nie die Hälfte des Durchmessers des Skolex, d. h. es bleibt immer ein mehr oder weniger großer freier Zwischenraum zwischen den beiden ventralen sowie den dorsalen Saugorganen. Viele Larven der *Hymenolepis*-Arten und bei sorgfältiger Konservierung auch manche geschlechtsreife Form tragen eine feine Dornenbewaffnung ihrer Saugnäpfe. Dieselbe ist über die ganze Saugnapffläche verteilt. So teilt mir Dr. W. Clerc mit, daß er bei Formen vom Typus *H. acuminata* bei geschlechtsreifen Individuen Saugnapfbewaffnung konstatiert hat. Ebenso hat Ransom²⁾ bei der unbewaffneten *H. carioca* (Mag.) eine Bewaffnung der Saugnäpfe konstatiert, welche aus wohldifferenzierten Häkchen besteht. Die Untersuchungen von Daday³⁾ zeigen uns, daß die Larve mancher weitverbreiteten *Hymenolepis*-Art eine deutliche Saugnapfbewaffnung besitzt, so *H. anatina* (Krabbe), *H. sinuosa* (Zeder), sowie einige nur als Larve bekannte 10-hakige *Hymenolepis*-Arten.

Nun hat Clerc⁴⁾ gezeigt, daß das auf äußere Charaktere begründete Genus *Echinocotyle* Blanchard anatomisch durchaus identisch ist mit dem von demselben Autor neu begründeten Genus *Hymenolepis* Weinland (Blanchard). Das einzige Unterscheidungsmerkmal ist die Bewaffnung der Saugnäpfe mit feinen Häkchen, welche für die Arten des Genus *Echinocotyle* charakteristisch sein soll. Clerc will nun *Echinocotyle* als

1) Der erste Teil dieser Arbeit findet sich diese Zeitschr. Bd. XLI. p. 352 u. 440.

2) Ransom, H., On *Hymenolepis carioca* and *H. megalops* with remarks on the classification of the group. (Studies from the Zoological Laboratory of Nebraska. 1902. No. 4. p. 151.)

3) Daday, E. von, Einige in Süßwasser-Entomotraken lebende Cercocystis-Formen. (Zool. Jahrb. Abt. f. Syst. Bd. XIV. 1900.)

4) Clerc, W., Contribution à l'étude de la faune helminthologique de l'Oural. (Revue suisse de zoologie. T. XI. 1903.)

ein Subgenus von *Hymenolepis* aufgefaßt wissen, doch könnte man nach dem oben Gesagten vielleicht noch einen Schritt weiter gehen und das Blanchardsche Genus einfach kassieren. Die feinen Häkchen der Saugnäpfe sind wie bei den Davaineen hinfallige Gebilde die oft fehlen, so z. B. bei *Ech. nitida* Krabbe, wo sie der sehr gewissenhafte Beobachter Krabbe nicht gesehen, während sie bei dem sorgfältig konservierten Material von Clerc beobachtet wurden.

Bei *Echinocotyle* sollen allerdings die Haken auf den Saugnäpfen nur am Rande und in der Mitte in drei Längsbändern angeordnet sein, doch scheint dies z. B. bei der Larve *Echinocotyle polyacantha* Daday nicht der Fall zu sein, so daß also die ebengenannte Disposition der Saugnäpfbewaffnung nicht immer dieselbe ist. Auf jeden Fall befestigt das Existieren einer Bewaffnung der Saugnäpfe bei manchen *Hymenolepis*-Arten und deren Larven die durch die Anatomie begründete Tatsache der sehr großen Verwandtschaft zwischen den beiden Formengruppen. Uebrigens ist auch die Zahl und der Typus der Haken bei *Echinocotyle* keineswegs ein für dieses Genus charakteristisches Merkmal.

Sehr verschieden gestaltet ist namentlich das Rostellum und seine Bewaffnung. Was zunächst ersteres Gebilde anbetrifft, so sind Angaben über seine Form und namentlich über seine Struktur nur von einer verhältnismäßig geringen Zahl von Arten genauer bekannt. Die meisten Arten besitzen ein gut entwickeltes Rostellum mit oft mächtig entwickeltem Muskelsack, der bis hinter die Saugnäpfe reichen kann. Bald ist das Rostellum kurz und breit, bald sehr lang und schmal und zwischen diesen beiden Extremen finden sich manche Zwischenstufen. Bei der großen Kontraktionsfähigkeit des Organes, und da dasselbe bei konserviertem Materiale selten wirklich vollkommen ausgestülpt, ist es schwer zu entscheiden, ob einer gewissen typischen Form des Rostellum ein bestimmter Hakentypus als Bewaffnung entspricht; es scheint dies nicht der Fall zu sein. Uebrigens sind Längenangaben des Rostellums aus dem obengenannten Grunde meist wertlos. Das Rostellum kann bei einigen Arten rudimentär werden und dann treffen wir am Scheitel des Kopfes einen mehr oder weniger gut entwickelten Muskelzapfen ohne Muskelsack, der entweder bewaffnet oder aber wie bei *H. carioca* hakenlos ist. Bei der ebenfalls hakenlosen *H. megalops* findet sich am Scheitel des Riesenskolex eine Vertiefung, in welche, wie mein Schüler Zilluff nachgewiesen hat, eine sehr große Zahl von Drüsenzellen mündet, während ein deutlicher Muskelzapfen fehlt.

Die Hakenlosigkeit des Rostellums ist bei den zahlreichen *Hymenolepis*-Arten der Vögel selten und ist nur bei den beiden soeben zitierten Arten zu treffen, während diese Erscheinung, bei den in Säugetieren parasitierenden Arten dieses Genus, verhältnismäßig häufiger vorkommt.

Sehr verschieden, was Zahl, Form und Größe anbetrifft, sind die Haken in dem anatomisch so gleichartig und charakteristisch gestalteten Genus *Hymenolepis*. Die Besprechung der Hakenzahl bei dieser Cestodengruppe will ich mit kritischen Bemerkungen zu der dieses Thema behandelnden Arbeit von Cohn¹⁾ beginnen.

Die Zahl der Haken bei den *Hymenolepis*-Arten schwankt zwischen 0 und 46, wobei die Mehrzahl der Formen 8 oder 10 Haken besitzt. Auf diese letztere Eigentümlichkeit hin begründet Cohn das Subgenus

1) Cohn, L., Zur Anatomie und Systematik der Vogelcestoden. (Nova Acta. Abh. der kais. Leop. Carol. deutsch. Akad. Bd. LXXIX. 1901. p. 333.)

Drepanidotaenia Railliet. Dabei stützt er sich auf unvollständige Vergleiche, indem er behauptet, daß zwischen 0- und 8-hakigen Formen einerseits und 10- und 20-hakigen *Hymenolepis*-Arten andererseits keine Zwischenformen existieren und so die Gruppe der 8- und 10-hakigen *Hymenolepis*-Arten sehr gut abgetrennt und herausgeschält in ein besonderes Subgenus gestellt werden können. So hätten wir also nach Cohn das Subgenus *Hymenolepis*, welches Arten umfaßt, welche keine oder mehr als 10 Haken besitzen, während das Subgenus *Drepanidotaenia* die 8- und 10-hakigen Formen des Genus zusammenfaßt.

Bereits Ransom (l. c.) und Wolffhügel haben auf das Künstliche dieser Subgenusbegründung aufmerksam gemacht, hier sei genauer nachgewiesen, daß die Art der Begründung der beiden Subgenera unzutreffend und auch unpraktisch ist, und daß deshalb die beiden Untergruppen in der besagten Form unhaltbar sind. Wie wir unten zeigen werden, gibt es nämlich entgegen der Behauptung Cohns mehrere *Hymenolepis*-Arten, deren Hakenzahl zwischen 10 und 20 liegt, so daß die *Drepanidotäniengruppe* keineswegs so isoliert dasteht wie Cohn behauptet. Richtig ist nur, daß die Mehrzahl der Arten 10 Haken hat, was aber kein Grund ist dieselben mit den wenigen 8-hakigen Formen in eine besondere Untergruppe zu stellen, denn weder die Hakenform noch die Anatomie befestigen diese Ablösung. Dieselbe ist auch ohne praktischen Wert, da durch sie von den 124 bis jetzt bei Vögeln bekannten Arten des Genus nur 12 dem Subgenus *Hymenolepis* zugeteilt werden. Andererseits treten durch diese Art der Aufteilung häufig Zweifel auf, in welches Untergenue eine neue typische *Hymenolepis*-Art zu stellen ist, wenn ihr, wie das sehr häufig vorkommt, die Haken fehlen oder solche nur teilweise erhalten sind. Uebrigens sind noch eine sehr große Zahl neuer *Hymenolepis*-Arten zu erwarten und kann sehr wohl der Fall eintreten, daß wir ebenso viele Arten mit 12, 14 oder 16 Haken haben werden als solche mit 8 Haken, was dann das Genus *Drepanidotaenia* noch mehr zu einer ganz willkürlichen systematischen Gruppe stempeln würde.

In der langen Liste von Tänien mit einer Hakenzahl, die zwischen 10 und 20 liegt, führt Cohn nur die *Hymenolepis*-Art *H. villosa* auf, die er aber nicht mit dem Subgenus *Hymenolepis* vereinigt wissen will¹⁾.

Hymenolepis villosa ist nun aber, wie schon bemerkt, nicht die einzige *Hymenolepis*-Art mit einer Hakenzahl zwischen 10 und 20 liegend.

Die Hakenzahl der *Hymenolepis*-Arten schwankt zwischen 0 und 46. Keine Haken besitzen die Vogelhymenolepisarten *H. megalops* (Nitzsch) und *H. carioca* (Magelh.) (sowie einige in Säugetieren vorkommende Arten).

Tänien mit 2, 4 oder 6 Haken kennen wir überhaupt nicht, indem die kleinste bis jetzt beobachtete Zahl 8 ist.

8 Haken haben 13 Arten, es sind dies: *H. gracilis* (Zeder), *H. fragilis* Krabbe, *H. octacantha* (Krabbe), *H. fasciata* (Rud), *H. liguloides* (Gerv), *H. lanceolata* (Bloch), *H. clausa* v. Linstow, *H. macrocanthos* v. Linstow, *H. meleagris* Clerc, *H. rugosus* Clerc, *H. bisaccata* Fuhrm., *H. linea* Göze (?), *H. baschkiriensis* Clerc (?).

1) Cohn sagt, daß dieselbe wegen des besonderen äußeren Habitus aus dem Subgenus *Hymenolepis* auszuschneiden ist. Die äußere Form der Cestoden ist eine Anpassungserscheinung, welche, wenn sie nicht von anatomischen Besonderheiten begleitet ist — was hier aber nicht der Fall ist — nicht systematisch verwertet werden sollte, denn sonst würde man noch für andere Arten dieser Gruppe, wie z. B. *H. megalops* oder auch für die sehr breiten *Hymenolepis*-Arten besondere Gruppen bilden müssen.

Bei weitem die große Mehrzahl der *Hymenolepis*-Arten haben 10 Haken.

12 Haken hat *H. scalaris* Dies. (aus *Crocidura aranea*).

14 Haken haben *H. minuta* Krabbe und *H. villosa* Bloch.

15 Haken hat *H. teresoides* Fuhrmann¹⁾.

16, 18 oder 19 Haken hat *H. dentatus* Clerc.

(16—18 Haken hat auch die aus *Chrysochloris* stammende *Hymenolepis chrysochloridis* Janicki.)

20 Haken hat *H. mincrancristota* (Wedl.) und *H. simplex* Fuhrmann.

22 Haken *H. medici* (Stossich).

22—26 *H. coronula* (Duj.).

26 Haken *H. megalhystera* v. Linstow.

28—30 bei *H. fallax* (Krabbe).

Die meisten Säugetierhymenolepisarten haben keine oder mehr als 20 Haken und es hat *H. decipiens* v. Linstow, soweit mir bekannt, die maximale Zahl von Haken, nämlich 46.

Wie die Zahl so schwanken die Haken auch in ihrer Größe, indem die kleinsten nur 0,008 mm (*H. himantopodis* Krabbe), die größten 0,09 mm (*H. teresoides* Fuhrm.), ja bis 0,11 im *H. (Echinocotyle) nitida* Krabbe lang sind.

Interessant ist der große Formenreichtum der Haken, welcher mehrere Typen zu unterscheiden erlaubt.

Gehen wir bei der Betrachtung derselben von Haken aus, welche gut entwickelten hinteren und schwachen vorderen Hebelast besitzen. Der Hakenteil ist dabei immer gut entwickelt aber kürzer als der hintere Hebelast. Es ist dies eine auch bei anderen Tänien häufige Hakenform. 13 Arten gehören hierher und ihr Hakentypus wird am besten durch *H. anatina* (Krabbe) oder *H. tenuirostris* (Rud.) repräsentiert (Fig. 1 I). Es sind dies *H. anatina* (Krabbe), *H. tenuirostris* (Rud.), *H. lanceolata* (Bloch), *H. setigera* Frölich, *H. liophallus* Krabbe, *H. clausa* v. Linst., *H. bilateralis* v. Linst., *H. spinosa* v. Linst., *H. trifolium* v. Linst., *H. poculifera* (v. Linst.), *H. unilateralis* (Rud.) Fuhrm., *H. teresoides* Fuhrm., *H. lineae* Goetze.

Diesen Formen schließen sich direkt an die Arten, deren Haken ebenfalls den sehr gut entwickelten hinteren Hebelast, schwach oder fast gar nicht entwickelten vorderen Hebelast aber bedeutend schwächeren Hakenteil haben. 16 *Hymenolepis*-Arten gehören zu diesem Uebergangstypus (Fig. 1 II a, b, c). Bei *H. brachycephala* (Crepl.), *H. microsoma* (Crepl.), *H. pachycephala* v. Linst., *H. naja* (Duj.), *H. rectacantha* Fuhrmann und *H. compressa* v. Linst. ist der Hakenteil noch ziemlich groß, etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ der Länge des hinteren Hebelastes, während bei den nachfolgenden die Größe des ersteren bedeutend geringer ist. Es sind dies *H. dakurica* v. Linst., *H. fringillorum* (Rud.)²⁾, *H. leptodera* v. Linst. (wohl identisch

1) Ich habe bei *H. teresoides* die Zahl der Haken als 15 angegeben, obwohl Cohn behauptet, daß Angaben einer ungeraden Zahl von Haken nur auf einen Zählirrtum zurückgeführt werden können, da die Hakenzahl immer eine gerade sei. Hierfür scheint mir kein Grund vorhanden zu sein, die gerade Zahl ist die Regel, aber es gibt einzelne Fälle wie obiger und einige andere, bei welchen am zurückgezogenen Rostellum immer eine ungerade Zahl von Haken konstatiert wurde. So hat Clerc bei einer sehr großen Zahl von Exemplaren von *Choanotaenia slesvicensis* (Krabbe) immer nur 25 Haken gezählt, das gleiche scheint bei *T. macracantha* Linton der Fall zu sein, wo 13 Haken angegeben werden.

2) v. Linstow sagt, daß *H. fringillorum* Rud. in das Genus *Aploparaksis* zu stellen

mit *H. fringillorum*), *H. parvula* Kow., *H. pellucida* Fuhrm., *H. styloides* Fuhrm., *H. orientalis* (Krabbe), *H. minuta* Krabbe, *H. podicipina* Scym., *H. polyagramma* v. Linst.

Diese Formen führen hinüber zu einem besonderen Typus (Fig. 1 III) mit stäbchenförmigen Haken, bei welchen der Hakenteil auf ein Minimum reduziert ist. Hierher gehören *H. stylosa* Rud., *H. petrocinclae* (Krabbe), *H. arcuata* Kow., *H. villosa* (Bloch), *H. interrupta* (Rud.) und wohl auch *H. hemignathi* (Shipley).

Vom Typus II der *H. brachycephala* ausgehend sehen wir dann bei gewissen Formen ein sich Verkürzen des hinteren Hebelastes eintreten und zugleich stellt sich der Hakenteil fast parallel dem vorderen Hebelast, der zu wachsen beginnt. Es geschieht diese Umwandlung der Haken bei *H. serpentulus* (Schrank), *H. angulata* (Rud.) und *farciminalis* (Batsch). Die Umwandlung ist am weitesten gediehen bei *H. uncinata* Fuhrm., wo dann der Haken sich ganz dem Typus IV (Fig. 1 IV) genähert hat. Alle diese Formen bilden den Uebergang von Typus II zu der im Genus *Hymenolepis* so verbreiteten und typischen Hakenform des Typus IV (s. Fig. 1). Nebenbei sei bemerkt, daß dieser Hakentypus auch für die immer zahlreicher werdenden Vertreter des Genus *Aploparaksis* charakteristisch ist. Folgende Arten gehören hierher:

H. groenlandica (Krabbe), *H. microcephala* (Rud.), *H. candestina* (Crepl.), *H. uliginosa* (Krabbe), *H. capillaris* (Rud.), *H. medici* (Stossich), *H. brasiliense* Fuhrm., *H. megalystera* v. Linst., *H. capillaroides* Fuhrm., *H. amphitricha* (Rud.), *H. hirsuta* (Krabbe), *H. Creplini* (Krabbe), *H. aequalis* Rud. Bei *H. fallax* (Krabbe), *H. recurvirostra* (Krabbe), *H. brachyphallos* Krabbe, *H. fusus* (Krabbe), *H. Bilharzii* (Krabbe) und *H. musculosa* Clerc ist der vordere Hebelast so lang als der Haken. Bei den vom Typus IV leicht abweichenden Haken von *H. himantopodis* Krabbe, *H. coronula* (Duj.), *H. simplex* Fuhrm. und *H. micrancristrota* (Wedl) (Fig. 1 IV d) ist der hintere Hebelast fast so lang wie der vordere, der von ähnlicher Länge ist wie der Hakenteil. *H. furcifera* gehört ebenfalls in diese Gruppe, obwohl Krabbe und neuerdings auch Szymanski¹⁾ einen mächtigen hinteren Hebelast zeichnen, der aber ein sich ablösendes Anhängsel des Hakens darstellt, wie solches schwach entwickelt bei *H. hirsuta* Krabbe, mächtig entwickelt z. B. bei *T. coronata* und anderen Tänien in gewissen Fällen deutlich beobachtet wird. In Wirklichkeit ist also hier der hintere Hebelast kurz. Es können also unter dem Typus IV 24 *Hymenolepis*-Arten vereinigt werden.

Bei einer anderen Reihe von Arten sehen wir ein vollständiges Fehlen des vorderen Hebelastes und starke Entwicklung des Hakenteiles und auch des hinteren Hebelastes (Fig. 1 V). Es gehören hierher die Arten der *Echinocotyle*-Gruppe *H. (Ech.) nitida* (Krabbe), *H. (Ech.) nitidulans* (Krabbe), *H. (Ech.) rosseteri* (Blanch.), *H. (Ech.) uralensis* Clerc, *H. (Ech.) tenuis* Clerc, ferner *H. tenerima* v. Linst., *H. abortiva* v. Linst., *H. sinuosa* (Zeder), *H. longirostris* Rud., *H. filirostris* Wedl, *H. pigmentata* v. Linst., *H. pachycephala* v. Linst. und *H. orthacantha* Fuhrm.

Bei dem Hakentypus von *H. gracilis* (Zeder) (Typus VI) fehlen sozusagen der vordere und hintere Hebelast, während der Hakenteil sehr

sei, was wohl sicher ein Irrtum ist, da ihr Hakentypus gar nicht dem der *Aploparaksis*-Arten entspricht.

1) Szymanski, M., Ein Beitrag zur Helminthologie. (Bull. de l'Acad. des sc. de Cracovie. 1904. p. 733.

mächtig entwickelt ist (Fig. 1 VI a u. b). Hierher gehören *H. gracilis* (Zeder), *H. meleagris* Clerc, *H. baschkiriensis* Clerc, *H. rugosus* Clerc,



Fig. 1. Die verschiedenen Hakenformen der Hymenolepis-Arten. I *H. anatina*, IIa *H. brachycephala*, IIb *H. pachycephala*, IIc *H. stylöides*, III *H. arcuata*, IIb' *H. angulata*, IIc' *H. farcinialis*, IIc' *H. uncinata*, IVa *H. microcephala*, IVb *H. fusus*, IVc *H. musculosa*, IVd *H. coronata*, Va *H. abortiva*, Vb *H. sinuosa*, Vc *H. nitida*, VIa *H. octacantha*, VIb *H. fragilis*.

H. fragilis (Krabbe), *H. fasciata* (Rud.), *H. macracanthos* v. Linst. . Bei *H. megalorchis* Lühe, *H. ligulöides* (Gerv.), *H. bisaccata* Fuhrm., *H. rugosus* Clerc und *H. octacantha* (Krabbe) beginnt der hintere Hebelast sich zu

entwickeln, der vordere aber bleibt fehlend. Diese Hakenformen scheinen so dem Hakentypus I sich zu nähern. Bemerkenswert ist, daß alle 12 Arten nur 8 Haken haben, also eine gewisse Zusammengehörigkeit zeigen.

Die beiden unter sich verschiedenen Hakenformen von *H. capitellata* (Rud.) und *H. multistriata* (Rud.) lassen sich bei keinem der aufgestellten Hakentypen unterbringen.

Wenn wir so die Haken der zahlreichen bekannten *Hymenolepis*-Arten nach ihrer Form in Serien anordnen, so können diese vom Formentypus der *H. anatina* ausgehend in 4 Reihen aufgestellt werden, deren Endpunkte dargestellt werden durch ganz charakteristische Hakenformen, welche außerhalb des Genus *Hymenolepis* kaum bei anderen Taeniengenera vorkommen, während der Ausgangspunkt (Typus I, *H. anatina*) durch Hakenformen von weitverbreitetem Habitus repräsentiert wird.

Die Endpunkte werden dargestellt von *H. nitida* (Fig. 1 V), *H. arcuata* Kow. (Fig. 1 III), *H. musculosa* Clerc (Fig. 1 IV c) und *H. fragilis* (Zeder) (Fig. 1 VI b).

Das dargestellte Schema hat keineswegs die Prätension, die Entwicklung der verschiedenen Hakentypen in dem anatomisch so spezialisierten Genus *Hymenolepis* wiederzugeben. Es soll nur einen Ueberblick gewähren über die Vielgestaltigkeit der Hakenform in diesem Genus, welche dieselbe zu einem der wichtigsten Artmerkmale in dieser so speciesreichen Gruppe macht. Die Hakenform der *H. anatina*-Gruppe wurde als Ausgangspunkt gewählt, weil dieselbe eine bei den Tänien weit verbreitete ist.

Hier sei noch bemerkt, daß die Formentypen sowie die Zahl, namentlich die so spezielle Hakenzahl 10 und 8, welche für die *Hymenolepis*-Arten besonders typisch erscheint und bei diesen am weitesten verbreitet ist, keineswegs ausschließlich charakteristisch ist für dieses Genus. So darf also aus ihr nicht immer auf die Zugehörigkeit zum Genus *Hymenolepis* geschlossen werden, bevor man auch die Anatomie der Strobila untersucht hat.

So hat z. B. *Diploposthe laevis* Bloch 10 Haken vom Typus der *H. arcuata* Kow. und die eigentümliche *Tatria biremis* Kow. hat ebenfalls 10 Haken vom Typus der *H. capitellata*, die übrigens mit ihrer Hakenform im Genus *Hymenolepis* alleinstehend ist, während *Tatria acanthorhyncha* (Wedl) nach Mrazek dagegen 14 Haken hat, die aber der für viele *Hymenolepis*- und *Aploparaksis*-Arten typischen Form vom Typus der *H. fusus* (Fig. 1 IV) entsprechen.

Haken vom Typus der *H. anatina* und *microsoma* sind, wie schon oben bemerkt, sehr verbreitet bei anderen Vogelcestodengenera.

Die Strobila, meist lang und schmal, ist sehr einförmig gestaltet. Der Halsteil, d. h. der ungegliederte Teil hinter dem Skolex ist in normalem Zustand nur wenig lang, kann aber z. B. bei *H. megalops*, *H. lanceolata* und anderen sozusagen ganz verschwinden, so daß die Strobilation direkt hinter dem Skolex beginnt. Die Proglottiden sind — auch die letzten — immer breiter als lang, meist sind sie sehr kurz. Ausnahmen von dieser Regel trifft man nur bei schlecht erhaltenem oder stark gestrecktem Material. Meistens ist die Strobila schmal, 1–2 mm breit, bei einigen Formen aber, wie *H. lanceolata*, *H. papillata*, *H. bisacata*, erreicht dieselbe eine Breite von 5–15 mm.

Eine besondere Form der Glieder treffen wir nur bei *H. megalops*, wo die einzelnen Glieder das hintere Glied glockenförmig umfassen und

bei *H. villosa*, wo der dem Genitalporus gegenüberliegende Rand der Glieder hinten einen oft sehr langen Fortsatz trägt.

Die innere Anatomie der Vertreter des Genus *Hymenolepis* scheint durch die konstante Dreizahl der Hoden eine sehr gleichartige zu sein, was aber keineswegs der Fall ist. Bei ihrer Besprechung sollen namentlich diejenigen Organe besonders berücksichtigt werden, welche systematisch von Wichtigkeit sind.

Die Muskulatur der *Hymenolepis*-Arten ist immer in zwei Lagen angeordnet, nur bei *H. musculosa* scheinen drei solcher vorhanden zu sein, wobei aber die dritte auf Querschnitten sichtbare Lage durch von der zweiten Muskelzone sich ablösende und nach der Cuticula ausstrahlende Muskelbündel gebildet wird, so daß in Wirklichkeit eigentlich auch hier nur zwei Lagen vorhanden sind. Cohn gibt an, daß bei *H. liguloides*, *H. megalorchis* und *H. octacantha* in reifenden Gliedern nur eine Lage von Muskeln sich vorfindet. Clerc (l. c.) hat für *H. octacantha* gezeigt, daß die innere Muskulatur ganz typisch durch 8 deutliche Bündel vertreten ist. Dasselbe ist auch für die beiden anderen Formen der Fall, indem die äußere Längsmuskulatur wegen ihrer schwachen Entwicklung übersehen worden ist. Uebrigens drängt der gefüllte Uterus sehr oft die Muskulatur so nach der Peripherie des Gliedes, daß eine Anordnung in zwei Zonen nicht mehr zu konstatieren ist. Nach außen tritt nicht selten eine mehr oder weniger deutliche Diagonalmuskulatur auf (*H. coronula*, *H. anatina*, *H. microsoma* etc.). Die innere Längsmuskulatur zeigt oft eine Reduktion, indem die Zahl der Längsmuskelbündel auf 8 vermindert werden kann. Solches findet sich bei allen *Hymenolepis*-Arten, welche in die Gruppe der *Echinocotyle* gehören, außerdem aber noch bei vielen anderen Arten wie *H. furcigera*, *H. tenuirostris*, *H. lineae*, *H. parvula*, *H. arcuata*, *H. rugosus*, *H. villosa*, *H. ambiguus* und *H. octacantha* etc. Vergleichen wir die Haken der Arten mit reduzierter innerer Längsmuskulatur, so finden wir, daß diese Erscheinung bei fast allen von uns aufgestellten Hakentypen vorkommt, also keine Korrelation zwischen Hakenform und Muskulatur besteht.

Das Wassergefäßsystem besteht aus 4 Längsgefäßen, von welchen das dorsale viel enger und meist über dem ventralen liegt. Die ventralen Gefäße sind am Hinterrande der Glieder durch ein Quergefäß verbunden. Kowalewski¹⁾ gibt bei *H. arcuata* Kow. sekundäre Verzweigungen des Wassergefäßsystems an und zeigt das dorsale Gefäß eine ähnliche Verbindung wie sie sonst nur das ventrale aufweist. Bei *H. multififormis* (Creplin) (Cohn) ist die Lage der Exkretionsgefäße von systematisch wichtiger, eigentümlicher Disposition, indem dieselben so weit nach innen verlegt sind, daß die beiden seitlichen Hoden außerhalb derselben zu liegen kommen, was eine bei Tänien seltene Art der Lagerung der männlichen Geschlechtsdrüsen ist. Merkwürdigerweise scheint Cohn²⁾, der die Creplinschen Typen dieses Cestoden untersucht, diese Eigentümlichkeit nicht aufgefallen zu sein, obwohl er sie abbildet, im Text aber nicht bespricht. Bei *H. megalops* gibt Ransom (l. c.) an, daß am Hinterende des Gliedes der ventrale Exkretionsstamm einen „basket like plexus“ von feinen Gefäßen bildet, während, wie ich

1) Kowalewski, Helminthological Studies IX. On two species of tapeworms of the Genus *Hymenolepis*. (Bull. de l'acad. des sc. de Cracovie. 1905.

2) Cohn, L., Helminthologische Mitteilungen II. (Arch. f. Naturgesch. 1904. p. 206.

bei *H. medici* (s. Nachtrag) nachweisen konnte, das antiporale ventrale Wassergefäß fehlt.

Ueber das Nervensystem der *Hymenolepis*-Arten wissen wir so viel wie nichts.

Von den Geschlechtsorganen sind es die männlichen, welche am meisten in ihrer Form und Lagerung variieren.

Hier ist es ganz besonders der Cirrusbeutel, welcher sehr vielgestaltig ist. Was zunächst seine äußere Form anbetrifft, so sehen wir, daß derselbe meist schlauchförmig, selten schwach keulenförmig und in seiner Länge sehr verschieden entwickelt ist. Bei der großen Kontraktibilität dieses Muskelsackes kann derselbe sehr verschiedenes Aussehen haben wie z. B. am besten durch meine Darstellung des Cirrusbeutels von *H. capitellata* [Fuhrmann¹⁾, Fig. 7] und die von Cohn (l. c. Taf. 31, Fig. 37) dargetan wird. Wenn der Cirrusbeutel sehr stark kontrahiert ist, kann er kurz oval oder sogar sphärisch erscheinen, während derselbe Cirrusbeutel im Ruhezustand sehr langgestreckt sein kann. Im ersteren Falle erscheint er dann sehr stark dickwandig und muskulös, während aber in Wirklichkeit der Cirrusbeutel bei allen *Hymenolepis*-Arten eher dünnwandig, d. h. schwach muskulös ist.

Es könnten die *Hymenolepis*-Arten — wenn dabei der jeweilige Kontraktionszustand sorgfältig berücksichtigt wird und nur der gar nicht kontrahierte Cirrusbeutel zum Vergleich herbeigezogen wird — nach der Länge des Cirrusbeutels etwa folgendermaßen in 4 Gruppen geteilt werden: 1) Cirrusbeutel nicht länger als die Distanz zwischen Genitalporus und dem auf derselben Seite gelegenen Längswassergefäß, 2) Cirrusbeutel das Längswassergefäß überschreitend aber die Mitte des Markparenchyms nicht erreichend, 3) Cirrusbeutel die Mitte des Wurmes überschreitend und 4) Cirrusbeutel länger als die Distanz zwischen Genitalporus und gegenüberliegendem Wassergefäß. Die meisten Arten gehören in die zweite Kategorie. In der ersten treffen wir *H. unilateralis* Rud., *H. bisaccata* Fuhrm., *H. caprimulgorum* Fuhrm., *H. brasiliense* Fuhrm., *H. serpentulus* Schrank, *H. farciminalis* Batsch, *H. stylosa* Rud. etc. Gruppe 3 enthält *H. pauciovata* Fuhrm., *H. spheocephala* Rud., *H. serrata* Fuhrm., *H. breviannulata* Fuhrm., *H. himantopodis* (Krabbe), *H. simplex* Fuhrm., *H. villosa* Bloch etc. (hierher gehören auch die meisten *Aploparaksis*-Arten). Gruppe 4 umfaßt *H. octacantha* (Krabbe), *H. medici* (Stoss.), *H. fragilis* (Krabbe), *H. parvula* Kow. und *H. longicirrosa* Fuhrm. (s. Nachtrag).

Die innere Struktur des Cirrusbeutels ist ziemlich verschieden, doch noch sehr wenig bekannt; schon aus diesem Grunde scheint mir dieselbe nicht klassifikatorisch verwendbar, denn bei einem großen Teil des bestehenden *Hymenolepis*-Materials ist der Erhaltungszustand so, daß eine ganz genaue Untersuchung wohl nicht mehr möglich ist, übrigens verdeckt die große Vesicula seminalis interna häufig den übrigen Teil des im Cirrusbeutel gelegenen Vas deferens.

1) Fuhrmann, O., Beitrag zur Kenntnis der Vogeltänien I. (Revue Suisse de Zoologie. T. III. 1895. Taf. 14.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Untersuchung eines Eiweißfäulnisgemisches nach neuen Methoden.

[Aus dem physiologischen Institut der Universität Marburg.]

Von **D. Ackermann** und **P. Mey**.

Die Gewinnung chemisch scharf charakterisierter Substanzen aus Reinkulturen von Bakterien oder auch aus Fäulnisgemischen, die den einzigen Weg bildet, in die Stoffwechselvorgänge der Bakterien einen tieferen Einblick zu bekommen, ist zum ersten Male in großem Maßstabe von Brieger mit Erfolg versucht worden und seinen grundlegenden Arbeiten verdanken wir die Kenntnis einer größeren Zahl von Basen, deren Entstehung durch Bakterienwirkung nicht zu bezweifeln ist, und die zum Teil auch den Chemikern bereits wohl bekannt sind, während andere noch einer eingehenderen Beschreibung harren. Seit der Veröffentlichung der Briegerschen Arbeiten hat man sich nur wenig mit diesem Thema beschäftigt und das hat wohl teilweise in den Unbequemlichkeiten seinen Grund, welche die Beschaffung einer größeren Menge des nötigen Ausgangsmaterial mit sich bringt; doch ist man inzwischen in der Methodik der Aufteilung anderer Gemische, beispielsweise hydrolysierten Eiweißkörper ein gutes Stück vorwärts gekommen, und auch ein so kompliziertes Gemenge wie der Fleischextrakt, ist durch die jüngsten Arbeiten von Kutscher, die zur Auffindung mehrerer neuen Basen führten, viel zugänglicher geworden. So haben wir es denn, veranlaßt durch Herrn Prof. Kutscher, unternommen, von neuem an das Studium bakterieller Produkte heranzugehen und uns dabei einer Methodik bedient, die in ihren verschiedenen Teilen auf E. Drechsel, E. Schulze, A. Kossel, F. Kutscher und H. Steudel zurückzuführen ist. Zum Objekt unserer Untersuchung wählten wir ein Fäulnisgemisch und zwar deshalb, weil ein solches viel leichter in größerer Menge zu beschaffen ist und auch einen größeren Reichtum an bakteriellen Stoffwechselprodukten erwarten läßt, als die Reinkultur einer einzigen Bakterienart.

Unseren Untersuchungen gaben wir nach den Vorschlägen von Prof. Kutscher folgenden Gang:

3 kg Rinderpankreas wurden grob von Fett und Bindegewebe befreit, zerkleinert und in 8 l Wasser aufgeschwemmt, dann unter gelegentlichem Umrühren 2 Monate stehen gelassen, worauf wir die Flüssigkeit, die die Fäulnisprodukte enthalten mußte, von den ungelösten Gewebsetzen durch Kolieren trennten. Jetzt wurde das Filtrat zwecks Reinigung mit der von Kutscher und Steudel ausgearbeiteten Tanninmethode behandelt. Zu diesem Zweck wurde es mit Tannin versetzt. Der mächtige Niederschlag wurde nach einiger Zeit abfiltriert, das Filtrat durch Baryt vom überschüssigen Tannin befreit, das Zuviel an Baryt durch Schwefelsäure gebunden und zu dem hieraus resultierenden schwefelsauren Filtrat so lange Bleioxyd zugegeben, bis die Reaktion alkalisch war. Dann engten wir auf ein kleineres Volumen ein, wobei die übelriechenden, flüchtigen Fäulnisprodukte und vor allem das Ammoniak verflogen, filtrierten und beseitigten das in Lösung gegangene Blei durch Schwefelwasserstoff. Die so erhaltene, auf einen Liter ge-

brachte klare Flüssigkeit wurde nun bei schwefelsaurer Reaktion mit Phosphorwolframsäure gefällt. Diese Fällung möge A, das Filtrat davon B heißen.

A. Die Phosphorwolframsäurefällung

zersetzten wir auf die übliche Weise mit Baryt, entfernten den Ueberschuß an Baryt durch Kohlensäure und gaben nach dem Ansäuern mit Salpetersäure Silbernitrat hinzu, um das Chlor und die Purinbasen, die uns hier nicht weiter interessierten, zu beseitigen. Jetzt bedienten wir uns der Silber-Barytmethode, die, wie sich allmählich herausstellt, einer viel größeren Anwendung fähig ist, als man anfänglich glaubte.

Wir schieden zunächst aus dem Filtrat der Purinbasen unter Kontrolle mit ammoniakalischer Silberlösung durch vorsichtige Fällung mit Silbernitrat und Barytwasser eine Fraktion ab, welche die Basen enthalten mußte, die sich auch durch Silbernitrat und Ammoniak niederschlagen lassen. Den erhaltenen Silberniederschlag wollen wir als Fällung I bezeichnen.

Verarbeitung von Fällung I.

Den Niederschlag zersetzten wir mit Schwefelwasserstoff. Die auf diese Weise in Freiheit gesetzten Basen reinigten wir durch Umfällung mit Silbernitrat und Ammoniak, setzten sie aus ihren Silberverbindungen von neuem in Freiheit und fällten die konzentrierte Lösung mit Pikrinsäure. Auf diese Weise gelang es uns das Pikrat einer Base zu erhalten, der nach der Analyse die Formel $C_8H_6N_6O_8$ zukommt. Der freien Base müssen wir danach die Formel $C_8H_6N_6O$ zuschreiben. Aus dem Filtrat von Fällung I schieden wir den Rest der durch Silbernitrat und Barytwasser fällbaren Basen zunächst ebenfalls in Form ihrer Silberverbindungen ab. Wir wollen diesen Niederschlag als Fällung II bezeichnen.

Verarbeitung von Fällung II.

Aus den Silberverbindungen von Fällung II stellten wir mit Hilfe von Schwefelwasserstoff die freien Basen dar. Dieselben führten wir in die Chloride über, die wir mit Goldchlorid behandelten. Dabei erhielten wir ein leichter lösliches Goldsalz, das sich als dasjenige des Tetramethyldiamins erwies und eine in Wasser kaum lösliche Goldverbindung, die wir bisher noch nicht identifiziert haben. Das Filtrat von Fällung II befreiten wir durch Salzsäure vom Silber, durch Schwefelsäure vom Baryt und fällten den Rest der Basen wieder mit Phosphorwolframsäure. Aus der Phosphorwolframsäurefällung stellten wir die kohlen-sauren Basen nach bekannter Methode dar, engten dieselben zum dicken Syrup ein und fällten sie mit alkoholischer Pikrinsäure. Der reichliche Niederschlag wurde mit Alkohol ausgewaschen. Wir wollen die in Alkohol unlöslichen Pikrate als Fällung III bezeichnen.

Verarbeitung von Fällung III.

Die Pikrate zersetzten wir mit Salzsäure, entfernten die Pikrinsäure durch Aether, engten die Chloride stark ein und teilten sie durch Alkohol in einen in Alkohol schwer löslichen und einen in Alkohol leicht löslichen Teil. Der erstere bestand aus Tetramethylenchlorid, der zweite aus Pentamethylenchlorid. Andere Basen schien diese Fraktion nicht zu besitzen.

Aus der alkoholischen Lösung von Fällung III verjagten wir den Alkohol, säuerten den Rückstand mit Salzsäure stark an und entfernten

die überschüssige Pikrinsäure durch Aether. Die so erhaltenen Chloride engten wir stark ein, nahmen sie mit Alkohol auf und fällten sie mit alkoholischer Sublimatlösung. Die durch Sublimat erzielte Fällung wollen wir als Fällung IV bezeichnen.

Verarbeitung von Fällung IV.

Aus den Quecksilberverbindungen stellten wir mit Hilfe von Schwefelwasserstoff die Chloride dar. Dieselben ließen sich durch Platinchlorid zunächst in das in Wasser ziemlich schwerlösliche Platinsalz des Pentamethyldiamins und ein in Wasser leichtlösliches Platinat teilen. Aus dem letzteren wurde schließlich durch Goldchlorid ein schön kristallisierendes Goldsalz gewonnen, dessen Analysenzahlen auf ein Isomeres des Muscarins, resp. Betains hinweisen.

Das Filtrat von Fällung IV engten wir stark ein. Es kristallisierte aus demselben neben Sublimat die in Alkohol leichter lösliche Sublimatverbindung einer organischen Base. Die ausgeschiedenen Kristallmassen wollen wir als Fällung V bezeichnen.

Verarbeitung von Fällung V.

Fällung V wurde mit Schwefelwasserstoff zersetzt und die stark eingengten Chloride mit alkoholischer Platinlösung gefällt. Die Platinfällung lieferte nach der Umkristallisation aus Wasser ein in dünnen Blättchen kristallisierendes Platinat, das sich als das Platinat der in Fällung IV bereits als Goldsalz isolierten Base erwies.

B. Das Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung

wurde, nachdem die Phosphorwolframsäure auf die übliche Weise beseitigt war, nach der Methodik untersucht, deren sich Kutscher und seine Schüler mehrmals bei der Verarbeitung von Oxydationsgemengen bedienten. Wir säuerten zuerst mit Phosphorsäure an, brachten die Flüssigkeit in einen Rundkolben und unterzogen sie so lange der Destillation im Wasserdampfstrom, bis keine Säure mehr überging. Das Destillat wurde in Ammoniak aufgenommen, eingengt und fraktioniert mit Silbernitrat gefällt, um die Silbersalze von Fettsäuren zu gewinnen. Den Destillationsrückstand engten wir nun ein, extrahierten ihn mit Aether und gewannen so einen ätherischen Extrakt, den wir α , und einen Extraktionsrückstand, den wir β nennen wollen.

Verarbeitung des ätherischen Extraktes α .

Nachdem wir den Aether verjagt hatten, nahmen wir den Rückstand mit Wasser auf, neutralisierten die saure Lösung mit Ammoniak und setzten Silbernitrat hinzu, solange noch eine Fällung entstand. Dann filtrierten wir ab, befreiten den Silberniederschlag durch Schwefelwasserstoff vom Silber, gaben zur Lösung dieser mit Silbernitrat fällbaren Säuren Zinkkarbonat im Ueberschuß, filtrierten das ungelöst gebliebene Zinkkarbonat ab und brachten nun das Filtrat, das also organische Zinksalze enthalten mußte, zum Kochen, dabei entstand ein Niederschlag, der wahrscheinlich aus glutarsaurem Zink bestand, das ja die Eigenschaft hat, in der Hitze in Wasser schwerer löslich zu sein, als in der Kälte. Das in der Hitze gewonnene Filtrat dieses Zinksalzes wurde jetzt vom Zink befreit und mit Silbernitrat gefällt. Eine Silberbestimmung in dem so erhaltenen Niederschlag wies auf bernsteinsaures Silber hin.

Schließlich gelang es uns noch, im Filtrat des zuerst im ätherischen Extrakt gewonnenen Silberniederschlages Milchsäure als Zinksalz nachzuweisen.

Verarbeitung des Extraktionsrückstandes β .

Zuerst beseitigten wir den Aether durch Abdunsten, dann die Phosphorsäure durch Füllen mit Baryt und das Zuviel an Baryt wieder durch Kohlensäure, worauf wir die so erhaltene Flüssigkeit einengten. Es schieden sich bald weiße Kristalle ab, die wir absaugten, in ziemlich viel kochendem Wasser zur Lösung brachten, worauf wir kohlensaures Kupfer im Ueberschuß zugaben. Nachdem die Flüssigkeit eine Zeitlang im Kochen gehalten war, filtrierten wir vom ungelösten Kupferkarbonat ab, und engten das Filtrat ein. Es schieden sich bald Kristalle ab, die als Leucinkupfer identifiziert werden konnten. Das Filtrat des Leucinkupfers kristallisierte nach weiterem Einengen gleichfalls, und ebenso auch noch die von dieser zweiten Kristallisation ablaufende Flüssigkeit. Die auf diese Weise gewonnene dritte Fraktion von Kupfersalzen analysierten wir gleichfalls und stellten fest, daß es sich um aminovaleriansaures Kupfer handelte, dem noch etwas Leucinkupfer beigemischt war.

Das Filtrat jener weißen Kristalle, die sich als Leucin, vermengt mit Aminovaleriansäure, erwiesen hatten, gab deutliche Millonsche Reaktion, ohne, selbst bei starkem Einengen, zu kristallisieren, so daß also ein anderer aromatischer Körper, als Tyrosin darin enthalten sein muß. Wir haben diesen Rest noch nicht weiter untersucht.

Der Vorteil, den der von uns zur Aufteilung von Fäulnisgemischen eingeschlagene Gang gewährt, tritt besonders deutlich hervor, wenn man kurz die Körper zusammenstellt, die wir ohne große Mühe aus mäßigem und dabei kompliziertem Ausgangsmaterial gewinnen konnten.

Wir haben darin bisher nachgewiesen:

- 1) Eine Base der Formel $C_3H_6N_2O$,
- 2) ein Isomeres des Muscarins oder Betains,
- 3) Tetramethyldiamin,
- 4) Pentamethyldiamin,
- 5) niedere Fettsäuren der Reihe $C_nH_{2n}O_2$,
- 6) Glutarsäure,
- 7) Bernsteinsäure,
- 8) Milchsäure,
- 9) Leucin,
- 10) Aminovaleriansäure.

Sobald eine gewisse Menge Ausgangsmaterial gesammelt ist, sollen diese Versuche wiederholt werden, worüber an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden wird. Auch werden im hiesigen Institut Versuche vorgenommen, bei denen die obigen Methoden auf Reinkulturen von Bakterien ihre Anwendung finden. Bei diesen muß ja die Verarbeitung eine bei weitem einfachere sein, nur in der Beschaffung größerer Mengen guten Ausgangsmaterials liegt gerade hier eine gewisse Schwierigkeit.

Marburg, August 1906.

Nachdruck verboten.

Einfluss der umgebenden Temperatur und des kalten Bades auf die Hervorbringung von agglutinierender Substanz bei den für den Typhus immunisierten Tieren.

[Aus dem hygienischen Institute der kgl. Universität Padua
(geleitet von Prof. A. Serafini).]

Von Dr. **Alberto Graziani**, Assistenten.

. Die Bildung von Antikörpern im tierischen Organismus ist nicht nur an die Einführung von Mikroorganismen oder deren Produkten in denselben gebunden und hat also nicht nur die reine Bedeutung einer Verteidigung des Organismus selbst gegen die Infektionen, sondern stellt im allgemeinen eine besondere Aeußerung des Stoffwechsels in den Geweben infolge des Anreizes gewisser Substanzen dar. In der Tat ist bekannt, daß außer den Seren, welche die Antikörper der bakteriischen Produkte enthalten, auch Seren erzielt werden können, in denen sich Antikörper befinden, welche ihre Wirksamkeit auf verschiedene Substanzen äußern, die zu ihrer Hervorbringung in den Organismus Einführung fanden; und dergestalt werden die die verschiedenen Albumine niederschlagenden Seren erzielt, die hämolytischen und die rote Blutkörperchen agglutinierenden Seren etc.

Während einerseits, und zwar seit langem schon, die immunisierenden Eigenschaften der Seren gegen die Infektionen in der Prophylaxis und in der Therapie Verwendung fanden, begann man erst neuerdings, und zwar nachdem die Bildung der Antikörper als allgemeines biologisches Gesetz zugelassen war, mit ihrer Nutzbarmachung in physiochemischen und gerichtlich-medizinischen Untersuchungen, und die erhaltenen Resultate ermutigen zu weiterem Fortschreiten auf dieser Bahn. Jedoch sind die Ergebnisse nicht immer einstimmig, die man beim Studium der Bildung der Antikörper erzielte, und sie führten zur Erkenntnis großer individueller Reaktionsverschiedenheiten, so daß verschiedene Organismen der gleichen Species und in anscheinend gleichen Verhältnissen zuweilen sehr verschieden auf die Einführung von einer gleichen Menge derselben Substanz in dieselben reagieren. Diese Reaktionsverschiedenheit, die gewöhnlich nur quantitativ ist, muß in jedem Falle gegenwärtig gehalten werden, um Verwechslungen und irrige Auslegungen von Tatsachen zu vermeiden.

Aber außer diesen Verschiedenheiten subjektiver Reaktion, die unabhängig von den uns bekannten inneren und äußeren Verhältnissen ist, ergeben sich andere, und zwar in Beziehung zu gegebenen Umständen, deren Einfluß uns bekannt ist. Besonders wurden die Bedingungen studiert, welche auf die Produktion von Antikörpern gegen die bakteriischen Produkte Einfluß haben können, und die Bedeutung vieler derselben, seien sie in ihrem natürlichen Verlauf, seien sie in ihrer künstlichen Wiederhervorbringung studiert, wurde von verschiedenen Experimentatoren ins rechte Licht gerückt und mehr oder minder gut determiniert. Unter den zumeist einer Prüfung unterzogenen Antikörpern befindet sich die agglutinierende Substanz.

Wenn sich jedoch aus den bislang vorgenommenen Studien ergibt, daß mit verschiedenem Ergebnis besonders künstliche Verhältnisse, die

auf ihre Produktion Einfluß nehmen können, in Erwägung gezogen wurden (Injektionen von Kalksalzen, Phloridzin, Aleuronat, Antikörpern, Alkohol, agglutinierenden Seren; Aderlaß), erscheint hingegen das Studium der natürlichen, dem Organismus eigentümlichen und der Umgebung anhaftenden Bedingungen, wie z. B. der Temperatur, vernachlässigt.

Verschiedentlich sind Studien über den Einfluß der Temperatur in der Pathogenese der Infektionen gemacht worden, mit den wahrhaft klassischen Pasteurs beginnend bis zu den interessanten Ausführungen Courmonts und Doyons, aber aus den Nachforschungen in der Literatur ergibt sich mir nicht, daß ein solches natürliches Verhältnis in direkterer Weise im Hinblick auf die Hervorbringung der Antikörper im allgemeinen und der Agglutinine im besonderen studiert worden wäre. Die verhältnismäßig neuen Studien von Courmont und Doyon beziehen sich zwar auf die Injektion von gleichen Dosen tetanischen Toxins in unter verschiedenen Temperaturen gehaltene Frösche (bei $+37^{\circ}$, $+25^{\circ}$, $+18^{\circ}$, $+10^{\circ}$) und da sich bei ihnen ergab, daß der bei $+20^{\circ}$ oder darunter gehaltene Frosch refraktär ist gegen Dosen von Toxin, die denjenigen gleichen, welche genügen, um ihn bei einer Temperatur von $+25^{\circ}$ zu tetanisieren, so konnten die Autoren um so mehr auf einen beachtenswerten Einfluß der umgebenden Temperatur auf die Disposition zur Krankheit schließen; aber es scheint mir nicht, daß sich aus solchen Studien eine direkte Wirkung der Temperatur auf die Bildung des tetanischen Antitoxins erweisen lasse. Tatsächlich wurden die von ihnen injizierten und mehrere Monate hindurch in der Kälte erhaltenen, daher also immun gebliebenen Frösche, sobald sie der Wärme ausgesetzt wurden, tetanisch in gleicher Zeit wie die, welche dazu erforderlich ist, wenn man sie in dem Augenblicke inokuliert hätte, in dem sie in den Thermostaten gesetzt wurden. Ihre Ergebnisse aber scheinen mehr als auf die Bildung von Antikörpern nach meiner Meinung auf eine zeitweilige Latenz der Aktion des Toxins zurückführbar zu sein, wegen der niederen Temperaturen, die, indem sie im Frosch eine starke Herabsetzung der biochemischen Prozesse hervorbringen (wie dies z. B. die Widerstandsfähigkeit solcher Tiere gegen das Fasten während des Winters zeigt), den Austausch der Aktion zwischen den Geweben und dem Gifte aufheben oder die, um auf dem Felde der Theorie Ehrlichs zu bleiben, die Attacke des Giftes auf die respektiven Rezeptoren verhindern.

* * *

Das Studium der Beziehungen zwischen der Temperatur der Umgebung und der Hervorbringung von Antikörpern schien mir deshalb durchaus nicht erschöpft und ich hielt es in Bezug auf das Vorhergesagte für angezeigt, dasselbe an warmblütigen Tieren vorzunehmen, an solchen also, die im stande sind, subjektiv auf die Wandlungen der Temperatur zu reagieren. Ich wählte deshalb als Versuchstier das Kaninchen und unter Vorbehalt besonderer Studien bei anderen Infektionen für später stellte ich mir zunächst das Ziel, festzusetzen, welchen Einfluß die umgebende Temperatur auf die Bildung von Antikörpern bei der Immunisation gegen die Typhusinfektion zu haben vermöge. Gegenüber der Schwierigkeit jedoch, den antityphösen Wert des Serums mit Genauigkeit festzulegen, und da ich auch nicht annahm, daß mir das Pfeiffersche Phänomen, das von Deutsch und anderen Forschern gleicher Richtung als Prüfstein angesehen wird, leicht unter sich vergleichbare Maße er-

gäbe, beschränkte ich diese meine ersten Untersuchungen auf die Bemessung des agglutinierenden Vermögens als desjenigen, das leicht und mit relativer Genauigkeit feststellbar ist.

Unter den Methoden, welche für die Immunisation der Tiere gegen die Typhusinfektion gebraucht werden, wählte ich diejenige, die in der Inokulierung der löslichen toxischen Produkte besteht, die man durch Filtration der lebenden und virulenten Bouillonkulturen erhält. Und das darum, weil mit dieser Methode, während auch gemäß Rodets Forschungen die Unannehmlichkeiten der Absceßbildungen und einer lokalen entzündlichen Reaktion, die sich häufig beim Gebrauch von ganzen virulenten oder getöteten Kulturen ergeben, vermieden zu werden vermögen, sich wenigstens in Hinsicht auf die Agglutination sehr aktive Seren erzielen lassen.

Ich verwendete für die Immunisation immer Toxin, das von 8-tägigen Bouillonkulturen stammte, und die Inokulationen wurden 3mal unter die Haut des Rückens und in 3-tägigen Zwischenräumen einer von der anderen mit ansteigenden Dosen von 5, 7 und 9 ccm vorgenommen. Derart führte ich zwei Versuchsreihen aus und in einer dritten erhöhte ich die Dosen auf 8, 10 und 12 ccm Toxin, wobei ich die Inokulation mit nur 2-tägigen Zwischenräumen vornahm.

Ich teilte die Versuchstiere in 3 Abteilungen; diejenigen der einen wurden während der ganzen Zeit, die das Experiment in Anspruch nahm, bei einer Temperatur von $+2^{\circ}$ bis $+4^{\circ}$ gehalten; diejenigen einer zweiten Kategorie bei etwa 18° und jene der dritten in einem auf 32° erhitzten Raume.

Zwischen der letzten Injektion und der Extraktion des Blutes ließ ich einige Tage verstreichen und verwendete dabei Sorgfalt auf die Prüfung der Tiere der 3 Kategorieen am gleichen Tage, welche annähernd das gleiche Gewicht hatten und zwar darum, damit sich die Menge des eingeführten Toxins in ihnen etwa in gleicher Beziehung zum Gewichte des Tieres befände.

Man weiß, daß sich bei der Feststellung des agglutinierenden Vermögens Resultatverschiedenheiten ergeben, die von der Menge der Keime abhängen, welche in der Kultur bestehen, auf die man das Serum wirken läßt, und daß ferner, um diesem Mißstande aus dem Wege zu gehen, eine Schicht Agarkultur in einer gegebenen Menge Wasser aufgelöst zu werden pflegt; oder man vergleicht, wie dies neuerdings von Saquépée und von Nicolle gehandhabt wurde, die Trübung, die die Typhuskultur in Bouillon ergibt, an der man die Serumreaktion vorzunehmen hat, mit einer anderen trüben Flüssigkeit von bestimmter Zusammensetzung. Diesen Methoden, deren Anwendung auf jene Fälle beschränkt werden kann, in denen man Daten in Zeitabständen zu kontrollieren hat, zog ich für meinen Zweck die Bereitung in einem einzigen Male von einer beachtenswerten Menge Bouillon vor, die für den Verlauf aller meiner Versuche zu genügen hätte und die ich in gleichen Mengen in kleine Erlenmeyer-Kolben verteilte. Jedesmal, wenn ich die Kultur benötigte, um dem Serum den gebührenden Titel zu geben, bestreute ich ein einziges Schälchen mit der Masse, die immer von der gleichen Typhuskultur in Agar stammte, und setzte es dann für 5 Stunden in den Thermostaten bei 37° . Da dergestalt die Beschaffenheit und die Menge der Nährmasse gleich waren und annähernd gleich auch die Menge der ausgestreuten Keime, gleich ferner die Zeit des Aufenthaltes im Thermostaten, erhielt ich Kulturen, die in der gleichen

Volumeinheit nahezu die gleiche Zahl von Keimen bargen, und außerdem hatte ich den Vorteil, über Kulturen zu verfügen, welche im Hinblick auf ihr erprobtes Verweilen im Ofen sicherlich homogen und nicht zu keimreich waren, was die Beobachtung des Phänomens der Agglutination sehr erleichtert. Aber wenn auch einige Verschiedenheit im Mikrobengehalte trotz alledem bestanden hätte, so wäre das keinerlei Störung für meine Nachforschungen gewesen, insofern als, wie wir sehen werden, nur die in einem Tage erzielten Resultate vergleichbar sind, die zu erlangen ich aber immer die gleiche Kultur anwendete.

Als Titel des agglutinierenden Vermögens des Serums nahm ich die höchste Verdünnung an, die in der Zeit von 30 Minuten noch wohl unterschiedene bacilläre Gruppen von 10—15 Individuen inmitten von freien, wenig beweglichen Bacillen entstehen läßt; ich wählte deshalb als Grenze die teilweise Agglutination statt der totalen, insofern als diese, gemäß den Erfahrungen von Deutsch, zum großen Teil von der Zahl der Keime abhängt, auf die man das Serum wirken läßt, während die teilweise, falls man starke Mikrobenverdünnungen in Anwendung bringt, nur vom agglutinierenden Vermögen des Serums abhängt.

Die Temperatur, bei der ich die Serumreaktion studierte, war diejenige der Umgebung, d. h. eine solche von ca. 18°; die Verdünnungen des Serums wurden in steriler Bouillon vorgenommen; das Serum selbst war aus dem vollständigen Blute mittels Zentrifugieren erzielt worden und obzwar dies den Inhalt des Serums an agglutinierender Substanz einigermaßen in Bezug auf Verminderung zu beeinflussen scheint, schien es mir angezeigt, dieses Mittel zu wählen als die spontane Abtrennung des Serums abzuwarten, weil es schneller sich darbietet und den größtmöglichen Serumertrag von einer gegebenen Menge Blutes zu erhalten gestattet. (Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Etude sur l'immunité conférée par la méthode des sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants¹⁾.

Par le Dr. H. De Waele, Médecin-adjoint à l'Hôpital Civil de Gand.

Avec 21 figures.

Il a été démontré par De Waele et Sugg (8) que l'on peut immuniser un animal contre la vaccine en lui introduisant temporairement sous la peau un sac clos à parois permettant la dialyse et renfermant du virus vaccinal.

Cette immunité se produit dans les mêmes délais que celle que l'on obtient par une vaccination à la peau; le processus provoque aux premiers jours une élévation thermique un peu plus élevée qu'une vaccination ordinaire.

Peu de temps après, Heymans (9) publia une application de la méthode à des essais de vaccination antituberculeuse. Ici encore se manifestent des phénomènes d'immunité, faibles cependant; l'auteur crut même avoir observé un effet utile de ce procédé chez des veaux déjà antérieurement tuberculeux à un léger degré.

1) Ce travail a été couronné par l'Académie royale de Médecine de Belgique au concours Alvarenga de 1906.

Cet effet favorable est contesté récemment par Moussu (13).

Bisanti (4) fit également connaître quelques expériences qui lui avaient montré que l'on peut protéger des lapins contre des inoculations du choléra des poules, mortelles pour les témoins, par le séjour temporaire de sacs de collodion renfermant ce microbe, soit sous la peau pendant douze jours, soit dans la cavité abdominale pendant 7 à 10 jours. Les animaux ne furent infectés respectivement que 20 et 15 jours après l'enlèvement des sacs.

Enfin, tout récemment, Moussu (12) a repris la question de la vaccination antituberculeuse par ce procédé; seulement cet auteur remplace les sacs de collodion par des bougies à filtration.

Le présent travail a pour but d'étendre l'étude du procédé et de ses effets d'une façon systématique.

Nous nous sommes servis de sacs faits avec la membrane interne du roseau (*Phragmites communis*), les fermetures aux extrémités étant assurées par des ligatures recouvertes de collodion, ainsi que de sacs de cellulose provenant de la maison Leune, à Paris.

Des essais comparatifs faits avec une série de ferments nous ont permis de constater que ces deux genres de membranes ont des propriétés identiques au point de vue de la dialyse. Ce détail a une grande importance car nous avons constaté que les membranes animales laissent passer certains ferments et substances que la cellulose retient. De plus la stérilisation ne modifie pas la structure de cette dernière. Il importe donc le terme dialyse soit précisé par le genre de membrane employée.

D'une façon générale, les sacs placés sous la peau sont bien supportés; ceux qui renferment le bacille de Koch s'encapsulent complètement et peuvent persister très longtemps dans cet état. Ceux renfermant les bacilles du choléra, de la diphtérie, du charbon s'encapsulent également, mais il se forme presque toujours une petite zone de pus entre le sac et la capsule réactionnelle et souvent après de nombreuses semaines ce travail aboutit à une élimination du sac.

Metschnikoff, Roux et Salimbeni avaient démontré dans des essais sur la toxicité du Vibron du choléra que l'animal est d'autant plus malade que le sac a une plus grande contenance (3 c.c. tuent certainement, 1 c.c. rend malade, moins de 1 c.c. peut ne donner qu'un malaise passager). Nous avons donc employé de très petits sacs, ne renfermant que deux gouttes de culture.

Nous nous sommes adressés successivement:

- 1) à un microbe virulent ne donnant pas en vitro une exotoxine: bac. choléra;
- 2) à un microbe toxigène: bac. diphtérique;
- 3) à un microbe dont on peut avoir divers degrés de virulence avec une fixité suffisante: Bac. anthracis;
- 4) à des microbes peu virulents: Bac. pyocyaneus, Bac. typhosus;
- 5) à diverses souches de bac. tuberculeux.

Vibron du choléra.

La souche Pf. employée avait une assez forte virulence: $\frac{1}{3}$ c.c. d'une culture de 24 heures en bouillon tuait le cobaye en 10—12 heures par s'injection intrapéritonéale.

Déjà Metschnikoff, Roux et Salimbeni (11) avaient placé des sacs avec des vibrions du choléra dans la cavité péritonéale du cobaye. Les souches employées tuaient le cobaye à la dose de $\frac{1}{2}$, et $\frac{1}{4}$ de culture sur gélose par injection dans le péritoine. Les animaux porteurs d'un sac présentèrent de la fièvre après 24 heures, de l'hypothermie après 2 à 3, jours et moururent d'intoxication après 3 à 5 jours.

Nos expériences ont été faites avec un microbe de virulence analogue, mais à dose très petite. Un animal sur 3 succomba après 5 jours (l'autopsie ne donne rien de caractéristique; le sang est stérile). Deux animaux portèrent les sacs pendant 40 jours et reçurent à ce moment dans le péritoine une injection de 1 c.c. de culture de 24 heures et survécurent à cette dose supérieure à la dose mortelle pour les animaux de contrôle. Ils sont morts plusieurs mois après; toutefois ils avaient éliminé leur sac quelques semaines après l'injection de contrôle.

Bacille de la diphthérie.

a) Souche H.W. peu virulente, provenant de l'Institut sérothérapique de Vienne: un cobaye de 300 g résiste à une injection sous-cutanée de 1 c.c. Cette souche est très toxigène.

b) Souche M.W. virulente pour le cobaye à la dose de 1 c.c. sous la peau: la mort de l'animal survient en 15 à 18 heures. Cette souche est très peu toxigène.

c) Souche Am.P. provenant de l'Institut Pasteur, très toxigène et virulente.

d) Toxines

Br. 1 mortelle à la dose de	0,05 c.c. en	5—6 jours	} pour le cobaye de 200 g
	0,08 " "	24—36 heures	
Br. 2 " " " " "	0,03 " "	4 jours	
H.W. " " " " "	0,02 " "	4 " "	

Parmi les animaux soit cobayes, soit lapins auxquels on introduit des sacs renfermant l'un ou l'autre de ces microbes, une partie, variable avec la souche, meurt d'intoxication, et si celle-ci s'est produite lentement les animaux sont nettement cachectisés.

La température fut observée plusieurs fois par jour chez quelques-une de ces animaux. Les quatre à six premiers jours elle tend à rester à quelques dixièmes de degrés au-dessus de la moyenne, et présente des oscillations journalières plus étendues qu'à l'état normal; puis, après une semaine, elle reste dans la normale. Les animaux qui meurent d'intoxication ne présentent pas une élévation spéciale de la température ni de l'hypothermie marquée. — L'autopsie n'est pas caractéristique pour la diphthérie.

Avec la souche virulente et très toxigène Am.P. nous avons vu les 5 cobayes succomber en 3 à 4 jours; avec le souche toxigène mais peu virulente, une partie des animaux succombe, l'autre partie résiste pendant des semaines.

Avec la souche M.W. virulente mais très peu toxigène la mort par intoxication ne survient aussi que rarement. Elle est alors lente et l'animal meurt après 3 à 4 semaines dans un état de cachexie prononcée: rien de caractéristique à l'autopsie.

Les animaux qui supportent la présence des sacs (et ce exceptionnellement jusque 6 mois) augmentent en général très peu en poids; à un certain moment ils se cachectisent rapidement et meurent. Au contraire les animaux qui ont éliminé leur sac redeviennent tout à fait normaux.

a) Sacs laissés en place. Ainsi de 6 cobayes auxquels on introduit des sacs avec le microbe H.W., l'un meurt en 3 jours, l'autre en 10 jours. Les 4 autres survivent et reçoivent une injection de 1 c.c. M.W. sous la peau, l'un après 9 jours et succombe après 2 jours; les 3 autres sont injectés après 17 jours; de ceux-ci l'un meurt après 2 jours, l'autre après 5 jours et le 3^e survit, mais son sac s'élimine peu de jours après l'injection.

b) Sacs enlevés préalablement. Chez deux cobayes, les sacs sont laissés en place pendant 12 jours puis enlevés; au 20^e jour, une injection de 1 c.c. de culture M.W. ne les tue pas.

c) Résistance à la toxine. Un cobaye porteur d'un sac depuis 9 jours ne résiste pas à une injection d'une dose 2 fois mortelle de toxine.

Deux cobayes ayant porté un sac pendant 9 jours reçoivent 6 jours après l'enlèvement du sac l'un une dose 2 fois mortelle, l'autre une dose 5 fois mortelle de tox. H.W. Tous deux meurent en 36 à 48 heures. La température mesurée chez un animal (fig. 11) portant d'un sac pendant 20 jours ne semble pas accuser d'ailleurs une hypersensibilité nette.

Ainsi donc les animaux qui résistent à l'intoxication rapide ont acquis un certain degré d'immunité, très variable aussi longtemps qu'ils sont porteurs des sacs. Cette immunité est plus nette quelques jours après l'enlèvement des sacs.

Rappelons que dans le cas de l'immunisation contre le vaccin cowpox De Waele et Sugg (7) ont obtenu le résultat cherché par un séjour des sacs sous la peau pendant 3 jours seulement; l'immunité débute du 7^e au 12^e jour de l'expérience, c. a. d. dans les délais habituels pour une vaccination à la peau.

Ce procédé ne confère pas l'immunité vis-à-vis de la toxine.

Bacille de charbon.

a) Souche P. 1 œse de culture de 24 hs. tue le cobaye en 24 hs.,

b) 1^{er} " V.D. 0,3 c.c. " " " " " " " " 3 jours,

c) 1^{er} et 2^e vaccin pasteurien, mis obligeamment à notre disposition par l'Institut Pasteur de Paris.

Ici comme pour le bacille diphtérique nous avons observé dans environ la moitié des cas que les sacs in vivo donnent lieu à une intoxication; la mort survient exceptionnellement en 3 à 4 jours, plus souvent en 15 jours pour le cobaye ou en un mois pour le lapin; cette intoxication est alors accompagnée de cachexie.

Cette intoxication se produit indifféremment avec la souche virulente ou avec celles qui le sont moins.

Les animaux porteurs de sacs ne présentent la plupart qu'une très légère élévation de la moyenne thermique, avec des oscillations plus grandes qu'à l'état normal; après une semaine la température est redevenue normale.

a) Sacs laissés en place. Les animaux qui résistent, supportent, même porteurs de leur sac, déjà après 17 jours, l'infection avec la souche P. L'immunité ne paraît pas cependant atteindre un degré très élevé, car chez deux animaux porteurs d'un sac depuis 33 jours une injection massive (0,5 de culture de 24 heures) entraîne la mort en 48 heures. A l'autopsie, pas d'œdème local autour du sac.

Les souches moins virulentes V.D. et les vaccins pasteuriens n'ont

après 4 jours développé aucune immunité, et seulement une résistance peu appréciable après 15 jours.

b) Dans une expérience où le sac a été enlevé après 12 jours, l'immunité éprouvée 4 jours après était suffisante pour donner une survie de 52 heures à un animal infecté à dose massive.

Donc ici encore les sacs confèrent une immunité appréciable contre l'inoculation expérimentale. Cette immunité est d'autant plus appréciable que la souche employée est plus virulente.

Bac. pyocyaneus.

Si peu virulent que soit ce microbe pour le cobaye, nous avons observé la mort par intoxication en 8 jours d'un animal sur les trois mis en expérience. Le sang de l'animal mort était complètement stérile, ce que nous avons eu soin d'ailleurs de déterminer dans ce cas, comme dans tous les autres.

Bac. typhique.

Souche de laboratoire 17 non virulente. Les animaux résistent.

D'ailleurs Roux et Nocard (18) ont observé que les lapins à qui on introduisait des sacs renfermant le microbe de la péripneumonie des bœufs meurent cachectisés en 15 à 20 jours au plus, bien que le microbe ne soit pas virulent pour le lapin; aussi les auteurs attribuent la mort de l'animal à la toxine en employant ce mot dans le sens large de substance toxique produite par un microbe.

Tuberculose.

A. Tub. humaine. Souche DV.

Les animaux mis en expérience ont résisté tous à la présence des sacs sous la peau, mais après un à 2 mois ils ont presque tous éliminé le sac. Il semble qu'à travers les parois du sac il se produise un échange de substances capables de provoquer les mêmes actions que le microbe lui-même: œdème, nécrose locale de la peau.

Déjà après 19 jours le lapin porteur d'un sac ne prend plus qu'une tuberculose atténuée, à la suite d'une injection de culture de bacilles sur pomme de terre.

D'autres animaux, lapins et cobayes, ayant éliminé leurs sacs, supportèrent également l'injection sans présenter de nécrose locale. Sacrifiés deux mois plus tard ils ne présentent que de très petits tubercules, rares, disséminés dans les organes; on les trouve moins nombreux encore chez le lapin que chez le cobaye.

B. Tub. des animaux à sang froid.

Ces expériences conduisirent à un résultat tout-à-fait inattendu: Tandis que les trois souches employées: tub. de la grenouille, tub. des poissons, tub. de l'orvet ne se montrent pas pathogènes pour le cobaye, on observe que presque tous les animaux à qui on a introduit un sac meurent d'intoxication rapide.

Autopsie: rien de saillant, on constate seulement que l'estomac est complètement vide.

Tub. de la grenouille: les cobayes meurent en 4—21 jours

Tub. des poissons: " " " " 2—9 "

" lapins " " 7—21 "

Tub. de l'orvet: " cobayes " " 9—18 "

" lapins " " 6—21 "

sur un total de 20 animaux un seul lapin a résisté.

Ce lapin est infecté 45 jours après l'introduction du sac par une forte injection d'une culture de tub. humaine sur pomme de terre, et il est sacrifié 4 mois et demi après cette injection. On le trouve absolument indemne de tuberculose généralisée. Le sac se trouve encapsulé, par une membrane peu épaisse; il n'est plus entouré d'une zone réactionnelle ni même d'une coque épaisse. Il contient un liquide tenant en suspension des formes d'involution constituées par des grumeaux et des boules réfringentes ne prenant plus le Ziehl, mais une teinte intermédiaire entre le bleu et le rouge. L'endroit de l'injection de contrôle présente un nodule aplati de tissu inflammatoire, rougeâtre, renfermant un peu de matière purulente épaisse dans laquelle, au microscope, se retrouvent, très peu abondants, de petits foyers de bac. tuberculeux tout à fait encapsulés. Les ganglions voisins sont non tuméfiés et indemnes.

Quelle est la cause de cette intoxication rapide? Nous sommes donc en présence d'une substance ou de dérivés d'une substance dialysable qui ne se produit pas quand on cultive (comme on le verra plus loin) le microbe dans des conditions analogues *in vitro*. Bien plus, cette substance ne se produit ou du moins ne se manifeste pas avec une intensité comparable dans l'infection avec la culture entière.

Déjà, dans leurs recherches sur le vaccin, De Waele et Sugg (7) ont démontré l'existence d'une propriété immunisante dans le liquide d'œdème microbien recueilli à l'endroit d'une vaccination cutanée; Bail (11) proposa un procédé analogue pour la charbon et l'étendit plus tard à d'autres infections.

Nous avons donc recueilli le liquide de l'œdème provoqué par une injection très forte du bacille tuberculeux des poissons sous la peau d'un cobaye (10 c. c. d'une culture en bouillon de 15 jours fortement secouée).

L'animal est sacrifié après 36 heures, l'œdème est excisé, trituré, puis injecté à un cobaye neuf. Nous avons évité la filtration sur bougie à cause de l'irrégularité des résultats que l'on obtient en filtrant des liquides aussi fortement albumineux; nous n'avons pas non plus voulu laisser le liquide sans toluol, la conservation agissant en général sur les poisons microbiens en les altérant.

Nous avons préféré opérer aseptiquement et injecter le liquide d'œdème après trituration et avec les bacilles tuberculeux qu'il pouvait contenir.

A l'endroit d'injection il se forma un œdème prononcé et l'animal succomba du sixième au septième jour. A l'autopsie on n'observe pas de tuberculose généralisée, il y a de l'œdème local et les ganglions sont entrepris. Un frottis du liquide d'œdème permet d'y décèler des amas microbiens colorables au Ziehl.

L'expérience diffère de celle décrite par Bail (2) pour démontrer la formation d'aggrégine par le bacille tuberculeux humain, en ceci qu'elle se fait avec un microbe pour ainsi dire non virulent pour le cobaye. On ne peut cependant pas exclure l'interprétation qu'il pourrait s'agir ici d'une action d'aggrégine, en tout cas le liquide d'œdème recueilli sur le premier cobaye manifeste une toxicité exceptionnelle d'ailleurs en rapport avec le délai d'intoxication observé avec les sacs.

Il faudrait évidemment une nouvelle série d'expériences pour préciser la nature de l'intoxication rapide des animaux par les bacilles tuberculeux des animaux à sang froid sous l'influence d'un produit non

réalisable in vitro. Cette substance paraît être fonction à la fois du microbe et de l'organisme. Bail attribue les mêmes origines à l'ag-gressine. Les expériences ultérieures devraient donc rechercher si le produit toxique dont il s'agit doit être rapproché ou séparé de l'ag-gressine.

Les microbes dans les sacs.

Au cours de leurs recherches, Metschnikoff, Roux et Salim-beni (11) signalent que les premiers jours la virulence des microbes du choléra placés dans des sacs in vivo augmente [constatation que Balthazard (3) a mise à profit pour exalter la virulence du bacille typhique], après 7 jours la virulence diminue: on trouve dans les sacs des formes arrondies.

Après 2 mois ce sont des formes d'involution peu colorables mais que l'on peut encore ensemençer et qui reprennent de suite leur virulence par culture sur gélose.

De Waele et Sugg (7) ont montré que le procédé permet, dans le vaccin conservé et devenu stérile sur les milieux ordinaires, le développement de certains microbes et spécialement d'une variété de strepto-coque possédant les propriétés d'agglutination qu'ils ont démontrées pour un streptocoque qu'ils ont trouvé constamment dans le sang des vario-leux. Ce développement se produit aussi dans des sacs insérés sous la peau d'animaux vaccinés préalablement.

L'examen du contenu des sacs fait au cours des expériences actuelles nous a fourni l'occasion de confirmer les résultats de Metschni-koff, Roux et Salimbeni. Ainsi chez le lapin porteur d'un sac avec de la tuberculose des poissons en tout pendant six mois et infecté entre temps avec le bacille tuberculeux humain, le sac ne renfermait plus que des formes d'involution méconnaissables formées de grumeaux et de boules réfringentes ne prenant par le Ziehl qu'une coloration intermédiaire entre le bleu et le rouge (cf. p. 641).

L'ensemencement n'a pas donné lieu au développement.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über die Immunisierung mit durch das Sonnenlicht abgetöteten oder abgeschwächten Milzbrand- und Tuberkelbacillen.

[Aus dem hygienischen Institute der kgl. Universität Neapel.
Vorstand: Prof. V. de Giaxa.]

Von Dr. A. Di Donna, Assistenten des Institutes.

Das Studium der bakteriziden Wirkung des Sonnenlichtes hat im Laufe von wenigen Jahren eine große Entwicklung erfahren, so daß man heute mit annähernder Genauigkeit die Zeit, in welcher durch das-selbe die infektiösen Keime zerstört werden, bestimmen kann.

Wirft man einen Blick auf das, was bei den höheren Pflanzen und einigen chromogenen Bakterien mit der Bildung des Chlorophylls bei den einen, von rotem Pigment bei den anderen u. s. w. unter dem Ein-flusse des Sonnenlichtes vorgeht, so erregt es wohl den Wunsch, zu

wissen, ob für die pigmentfreien Keime das Licht nicht nur ein zerstörendes, sondern auch ein modifizierendes Mittel sei.

Durch die klassischen Untersuchungen Pasteurs über die Cholera der Hühner erfuhren wir, daß die Wirkung des diffusen Lichtes der Umgebung den Keim, abschwächend in Vaccine umbilden konnte. Auf dieselbe Weise glaubte man die Wirkungsweise des nach der bekannten Methode des genannten Forschers behandelten Wutgiftes zu erklären, obwohl von vielen, infolge der Beobachtungen Högyes (1), angenommen wird, daß die schützende Wirkung mehr einer quantitativen Verminderung des spezifischen Keimes zuzuschreiben sei. Arloing (2) sah später, daß das direkte Sonnenlicht auf die Milzbrandkulturen wirkte, dieselben abschwächend, so daß man im stande war, je nach der Anstellungsdauer mehr oder weniger abgeschwächte Vaccine zu erhalten. Pansini (3), die bakterizide Wirkung des Sonnenlichtes auf die Sporen des hämatischen Milzbrandes studierend, impfte Meerschweinchen mit den getöteten Sporen, konnte aber das Eintreten eines Immunitätszustandes nicht feststellen, da die Tiere der Infektion erlagen, wenn sie mit lebenden Kulturen geimpft werden. Auf diese und andere Versuche, z. B. für die Schafpocken (Pourquier) (4), welche nur zum Teil das von mir einer Prüfung unterworfenen Thema berühren, brauche ich, da sie allgemein bekannt sind, wohl nicht weiter einzugehen.

Es ist zu erwägen, daß hinsichtlich vieler Infektionen, für welche zur Zeit noch der Zweifel besteht, daß die entsprechenden Keime durch die Bildung eines Toxins wirken, heutigen Tages angenommen wird, daß der Grund des Krankheitsprozesses ausschließlich auf das Freiwerden der toxischen Proteine zurückzuführen sei, und daß andernteils die Bildung von schützenden Gegenkörpern, durch welche die Heilung erfolgt, der Wirkung der dem Organismus zugeführten haptophoren Substanz zuzuschreiben sei.

Die bisherigen Versuche, den Körper an die toxischen thermostabilen Proteine zu gewöhnen, sind, wie bekannt, negativ ausgefallen, da man über eine Lokalimmunität nicht hinausgekommen ist, die für den Organismus selbst häufig von sehr schweren allgemeinen Folgen begleitet war. Allgemein bekannt sind in dieser Hinsicht die von Pfeiffer und seiner Schule gemachten Studien, die einen weiteren Beitrag zur Erkennung der Wirkungsweise der Proteine geliefert haben. Anderenteils haben sich die bisher angewandten chemischen Mittel, um das toxische Element der Bakterienzelle abzuschwächen oder abzuscheiden, als unzureichend oder selbst gefährlich erwiesen, indem sie fast immer das andere Element benachteiligen, welches als der nötige Reiz zur Bildung von Immunkörpern betrachtet wird. Es ist mir daher als zweckmäßig erschienen, die modifizierende Wirkung des Sonnenlichtes zu studieren, indem ich mit meiner Arbeit darauf hinzielte, das Eintreten von schädlichen Momenten, d. i. Wärme, Austrocknen u. s. w., auszuschließen, da alles, was bisher auf diesem Felde getan wurde, als sehr unzureichend erscheint.

Die noch sehr umstrittene Frage, ob der in den Organismus eingeführte Milzbrandbacillus fähig sei, ein Toxin zu erzeugen, welches in den Kulturen fehlt, beiseite lassend, habe ich entscheiden wollen, ob man in Tiere einen Schutzzustand gegen die Infektion erzeugen könnte, wenn man zuerst nur die vom Sonnenlicht abgetöteten Keime, in relativ mäßiger Quantität, und dann die gradweise abgeschwächten Keime ein-

impfte. Dieselben Versuche wurden auch mit dem Tuberkelbacillus ausgeführt.

Bezüglich des hämatischen Milzbrandes verwendete ich die größte Sorgfalt darauf, die Sporenbildung in den Kulturen zu vermeiden, welche wegen ihrer Widerstandsfähigkeit und wegen der Tatsache, daß sie aus verschiedenen Gründen der Wirkung des Sonnenlichtes sich entziehen können, sicher die Ursache zu irrigen Schätzungen bilden. Aus diesem Grunde richtete ich es so ein, daß die Entwicklung der Kulturen auf Agar bei einer Temperatur von ca. 20°C vor sich ging, und legte sie in eine Metallschachtel mit Deckel und Vorderwand aus Glas, welche sich wiederum in einer ähnlichen, aber größeren Schachtel befand. In den Zwischenraum ließ man ohne Unterbrechung Serinowasser fließen, welches auch in den wärmsten Sommermonaten es ermöglichte, die Kulturen bei einer Temperatur von $14\text{--}15^{\circ}\text{C}$ zu halten.

Die Tierversuche waren äußerst zahlreich. Der Kürze wegen fasse ich die erhaltenen Resultate in den folgenden Schlußfolgerungen zusammen:

a) Wird eine Milzbrandbacillenkultur von 18 oder mehr Stunden, die sich bei einer Temperatur unter 20°C entwickelt hat, unter den oben angegebenen Bedingungen dem direkten Sonnenlichte während 8 Stunden ausgesetzt und dann zu kleinen Platinösen in die hypodermischen Taschen verschiedener Meerschweinchen eingepft, so gehen einige von denselben an allgemeiner Verseuchung zu Grunde. Die Kaninchen dagegen ertragen die Inokulation von 2 reichlichen Oesen der Kultur gut.

Es ist in absolutestem Sinne das Vorhandensein von Sporen in den Kulturen auszuschließen, da es nie möglich war, sie nachzuweisen, weder mit der einfachen noch mit der spezifischen Müllerschen Färbung.

b) Dasselbe gilt für die während 6—7 Stunden ausgesetzten Keime.

c) Impft man $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{10}$ Oese 4 Stunden lang exponierte Bacillen, so wird in den vorher behandelten Kaninchen eine starke Lokalreaktion erzeugt, die meisten von ihnen gehen unter allgemeiner Infektion zu Grunde, mit einiger Verspätung gegenüber der Kontrolle.

d) Die überlebenden Kaninchen, mit den 2 Stunden lang exponierten Keimen oder mit virulenten Bacillen nach und nach geimpft, zeigen sich widerstandsfähig gegen die Infektion, die immer einen tödlichen Ausgang für die Kontrolltiere hat. Es war so festzustellen, daß 65—70 Proz. der Kaninchen an Verseuchung zu Grunde gehen, ohne daß man in ihrem Organismus irgend einen mittels der genannten Behandlung hergebrachten Immunitätszustand hätte wahrnehmen können.

Die mit den Bacillen der Tuberkulose ausgeführten Versuche erscheinen weit interessanter und bemerkenswerter.

Die angewandten Agarkulturen waren ungefähr 1 Monat alt. Die zahlreichen Infektionen, die seit einigen Jahren und auch heutzutage zu Studienzwecken in unserem Institut an Tieren ausgeführt werden, haben stets bewiesen, daß der von mir aus unserer Kollektion gewählte Keim für Meerschweinchen äußerst virulent ist, deren Tod nach hypodermischer Injektion binnen ca. 2 Monaten mit umfangreicher Tuberkelbildung in den inneren Organen (Milz, Leber, Lunge) und mit Drüsendegeneration und Geschwür an der Impfstelle einzutreten pflegt.

Die Kulturen wurden auf einer großen Terrasse im oberen Teile

des Institutes, freiliegend und auf einem etwa 1 m hohen Gestell befestigt, ausgesetzt, so daß auch während der größten Sommerhitze ein neben der Kultur aufgestelltes Thermometer nie eine 42° C übersteigende Temperatur anzeigte. Hier wurden die Kulturen jeden Tag von 9 Uhr morgens bis zum Sonnenuntergang gehalten, sie nur etwas vorrückend, um dem Gange der Sonne zu folgen.

Eine lange zur Sommerszeit während zweier aufeinanderfolgender Jahre in den Monaten Juni, Juli, August, September und auch im Oktober ausgeführte Versuchsreihe hat mir dieselben Resultate ergeben: Nach einer Expositionsdauer im direkten Sonnenlicht von 8 Tagen ist eine Tuberkelbacillenkultur steril: man kann ohne Nachteil verschiedene Kulturösen einem Meerschweinchen einimpfen, ohne eine Tuberkelinfektion hervorzubringen. Dagegen kann mit 6 Tage alten Kulturen hier und da noch ein Meerschweinchen der Infektion unterliegen, während, wenn die Kulturen auch 6 Tage lang in anderen Jahreszeiten, wie gegen Ende des Herbstes oder im Winter, wo, trotz der Klarheit des Himmels, die Expositionsstunden sich vermindern, ausgesetzt werden, zahlreiche Bacillen am Leben bleiben, da alle damit geimpften Meerschweinchen an Tuberkulose erkranken. Der Bacillus schwächt sich jedoch bedeutend ab, so daß der Prozeß im geimpften Tiere die Dauer von einigen Monaten haben kann.

Meine Resultate weichen etwas von denen ab, die von Koch (5) gelegentlich der interessanten Mitteilung am Internationalen medizinischen Kongreß zu Berlin 1890 „Ueber bakteriologische Untersuchungen des Tuberkelbacillus“ berichtet wurden, indem er gefunden hatte, daß eine dem diffusen Lichte am Fenster ausgesetzte Kultur in 5—7 Tagen zu Grunde ging. Auch Migneco (6) erzielte etwas abweichende Resultate. Aber, wie damals Koch richtig bemerkte, werden die Tuberkelbacillen in wenigen Minuten oder in wenigen Stunden abgetötet, je nach der Dicke der Schicht, in welcher sie dem Sonnenlichte ausgesetzt worden sind.

Im Sommer vorigen Jahres unternahm ich systematisch die Versuche über die Immunisierung, indem ich die im vorhergehenden Jahre ausgeführten kontrollierte, um die bakterizide Wirkung des Lichtes auf die Kulturen zu bestimmen. Zur Immunisierung benutzte ich 10 männliche Meerschweinchen, da die Weibchen mit den Schwangerschaften die Arbeit wesentlich erschweren. Gewicht und Temperatur eines jeden wurden täglich bestimmt. Die Inokulationen wurden ins Unterhautzellengewebe nach vorheriger Emulsion der Bacillen in physiologischer sterilisierter Lösung ausgeführt. Es sei mir erlaubt, hier eine Eigentümlichkeit bezüglich der Ernährung anzuführen, die mir nicht ohne Interesse zu sein scheint. Dieselben wurden während der ganzen Versuchszeit außer mit der gewöhnlichen Ration frischen Krautes mit gutem und reichlichem Hafer gefüttert. Diese Fütterung übt einen großen Einfluß auf die Resultate der Experimente aus, da die für dieses Futter sehr gefräßigen Meerschweinchen, auch infiziert, sehr lange leben, während sie binnen wenigen Tagen zu Grunde gehen, wenn ihnen der Hafer entzogen wird, ehe die Infektion eine bemerkenswerte Verwüstung der Organe hervor gebracht hat. Das bemerkt man fast beständig, so daß man mit der guten Fütterung ihr Leben bis zur äußersten Möglichkeit verlängern kann.

Zum Zwecke, unnötige Wiederholungen zu vermeiden, teile ich kurz die bemerkenswertesten Tatsachen bezüglich einiger der behandelten Tiere mit:

A. Männliches Meerschweinchen im Gewichte von 485 g; Körpertemperatur 38,4° C. Am 5. Juli wird es mit 2 Oesen von 8 Tage lang der Sonne ausgesetzten Tuberkelbacillen geimpft.

Am 6. Juli wiegt es 435 g, Temperatur 37,9°

" 7. " " " 440 " " 38°

" 8. " " " 450 " " 37,8°.

An der Impfstelle bemerkt man eine sehr begrenzte Infiltration, die binnen wenigen Tagen weich wird, sie öffnet sich an der Einführungsstelle der Nadel und rasch heilt es aus (14. Juli).

Am 9. Juli Gewicht 445 g, Temperatur 38°

" 10. " " 460 " " 38,2°

" 11. " " 465 " " 38,1°

" 12. " " 480 " " 38°

" 13. " " 475 " " 37,8°

" 14. " " 485 " " 38,2°.

Am 15. Juli wurde es einer zweiten Impfung unterworfen, welche zu ähnlichen Resultaten führt. Das Meerschweinchen nimmt allmählich an Gewicht zu; die Temperatur bleibt zwischen 38,5° und 38,2° schwankend.

Am 28. Juli erhält es $\frac{1}{2}$ Oese von 6 Tage lang der Sonne ausgesetzten Bacillen. An der Einführungsstelle erscheint rasch eine Infiltration, welche in wenigen Tagen den Eindruck eines kleinen Abscesses macht. Am 3. August ist das Gewicht des Meerschweinchens vermindert bis auf 450 g, die Temperatur ist 38,4°. Es nimmt dann wieder zu; am 17. August ist der Absceß geheilt. Nun beobachtet man eine leichte Temperaturerhöhung, die bis zum 1. Sept. anhält, wo sie 38,7° erreichte; das Gewicht wächst bis auf 520 g.

Am 13. Sept. wird es mit $\frac{1}{2}$ Oese von einer 4 Tage lang der Sonne ausgesetzten Kultur geimpft. Man bemerkt eine lebhaft lokale Infiltration und nach 5 Tagen die Bildung eines Abscesses, der am 30. Sept. ausgeheilt ist; zugleich beobachtete man Vergrößerung der näheren Lymphdrüsen, die allmählich wieder normal werden. Das Meerschweinchen wächst an Gewicht. Am 15. Jan., d. i. nach 4 Monaten, wird es mit 2 Tage lang der Sonne ausgesetzten Bacillen geimpft; es wiegt 640 g; die Temperatur ist 38,3°.

Am 16. Jan. Gewicht 610 g, Temperatur 38,8°

" 17. " " 600 " " 38,6°

" 18. " " 590 " " 38,6°

" 19. " " 600 " " 38,5°

" 20. " " 620 " " 38,3°.

Die Temperatur wird fast konstant; das Gewicht aber vermindert sich etwas, so daß am 30. Jan. das Tier 550 g wiegt, dann fängt eine fortwährende und progressive Gewichtserhöhung an. Die Drüsenreaktion war der vorher bemerkten ähnlich. Am 26. April wird das Tier getötet; es wiegt 790 g, Temperatur 38,4°.

Obduktion: Organe (Leber, Milz, Nieren, Lunge u. s. w.) vollkommen gesund, sowie auch die Inguinal- und Axillardrüsen u. s. w.

(Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Bemerkungen über die Pasteursche Methode der Schutzimpfungen gegen Tollwut.

[Aus dem hygienischen Institute der Jagellonischen Universität und aus der Privatanstalt für Schutzimpfungen gegen Tollwut des Herrn Prof. Bujwid in Krakau.]

Zweite Mitteilung¹⁾.

Von Dr. R. Nitsch, Assistenten am hygienischen Institute.

In den letzten Jahren war ich einige Male in der Krakauer Anstalt der Schutzimpfungen gegen Tollwut beschäftigt. Ich habe manchmal die Statistik dieser sowie anderer ausländischer Anstalten mit Sterbefällen an Wut bei gar nicht behandelten Personen verglichen. Es drängte sich da immer ein Ereignis auf, welches — meines Wissens — in der betreffenden Literatur noch nicht ausführlicher besprochen wurde. Es zeigte sich nämlich, daß bei den an Wut trotz Behandlung gestorbenen Personen verhältnismäßig viel öfter Sterbefälle in kurzer Zeit nach dem Bisse vorkamen, als bei den gar nicht behandelten. Daraus könnte man — oberflächlich urteilend — schließen, daß die Schutzimpfungen ziemlich oft den tödlichen Ausgang beschleunigen und dieses nämlich in diesen seltenen Fällen, wo sie resultatlos bleiben. Denn einen Erfolg überhaupt diesen Impfungen noch heutzutage abzusprechen, wäre dasselbe, wie die Erfolglosigkeit der Impfungen gegen Blattern zu behaupten. Es handelt sich aber jetzt um eine ausführliche und kritische Beleuchtung dieser Frage, ob doch die Schutzimpfungen in manchen seltenen Fällen (ca. 1 Proz.), denen gegenüber sie hilflos dastehen, nicht sogar schädlich einwirken, indem sie den tödlichen Ausgang beschleunigen. Es kann nämlich keinem Zweifel unterliegen, daß die Möglichkeit einer solchen Einwirkung auch nur in diesen seltenen Fällen einen ernsten Schatten auf die Pasteursche Methode werfen mußte.

Die Besprechung dieser Zweifel soll den Inhalt dieser Mitteilung bilden; dann wird noch besprochen, ob die Impfungen nicht umgekehrt manchmal den tödlichen Ausgang hinausschieben — denn dieses wird ihnen manchmal zugemutet. Endlich wird die Bauersche Statistik vom Jahre 1886 mit unseren Resultaten verglichen.

Um die erste Frage erfolgreich zu besprechen, ist es unbedingt nötig, sich auf möglichst viele authentische Daten zu stützen. Deshalb wurden die Sterbefälle, welche im letzten Dezennium in 3 Anstalten vorkamen, in Tabellen sorgfältig zusammengestellt. Es wurden natürlich alle Sterbefälle gesammelt, also auch die, welche während der Behandlung oder binnen 2 Wochen nach der Behandlung vorkamen. Bei den Schlußfolgerungen aus diesen Tabellen wurden jedoch nur die Fälle berücksichtigt, wo der Tod frühestens nach einer 10-tägigen Behandlung eintrat. Ich glaube nämlich, daß eine 10-tägige Behandlung im stande ist, auf den behandelten Organismus schon in gewissem Sinne einzuwirken, also auch, wenn es darauf ankäme, den tödlichen Ausgang zu beschleunigen. Nur diese Fälle wurden aus den Schlußfolge-

1) Die erste Mitteilung wurde publiziert in der Wien. klin. Wochenschr. 1904. No. 36.

Tabelle I.
Sterbefälle an Wut trotz Behandlung. (Pariser Anstalt 1897—1904.)

No.	Jahr	Name und Geschlecht des Verstorbenen	Alter, Jahre	Beißen des Tier und Kategorie	Lokalisation der Wunde	Am nackten Körper oder nicht	War die Wunde kauterisiert oder nicht	Anfang der Kur (seit dem Bisse)	Behandlungsdauer in Tagen	Krankheitsanfang, Tage		Tod		Wo und wann publiziert	Bemerkungen
										nach dem Bisse	nach Beendigung der Kur	nach dem Bisse	nach Beendigung der Kur		
1	1897	C. B., m.	26	Hund B	Hand	n. K.	?	2	17	?	?	45	26	Ann. Past. T. XII. 1898.	
2	"	L. F., m.	23	"	"	"	nach 5 Stdn mit einem unbekannten Mittel	1	17	?	?	43	25	P. 301. Pottvin	
3	"	A. B., w.	19	"	"	"	?	5	17	?	?	182	160		
4	"	J. H., m.	53	"	Gesicht	"	nicht	7	18	?	während	27	2		
5	"	G. S., m.	7	Hund A	Hand	"	Ferrum cand. nach 1 Stde	3	14	24	?	60	43		
6	"	S. R., w.	8	Hund B	Fuß	durch wollenen Strumpf	mit unbekannten Mittel nach 1/2 Stde	1	17	?	?	51	33		
7	"	J. V., m.	33	"	Hand Gesicht	n. K.	nicht	3	17	?	?	50	30		
8	"	P. M., m.	38	"	"	"	"	2	20	?	?	einige 20	einige Tage		
9	1898	L. H., m.	39	Hund B	Hand	n. K.	nicht	1	17	49	31	52	34	Ann. Past. T. XIII. 1899.	
10	"	H. H., m.	68	"	Fuß	durch Hosen	nach 40 Min. Lapis	3	17	131	111	133	113		
11	"	A. O'L., m.	22	Hund C	"	"	nach 40 Min. Lapis	21	44	?	?	92	27	P. 518. Pottvin	No. 13 und 14 sind Brüder, gebissen durch denselben Hund
12	"	J. L., m.	48	Hund B	Gesicht u. Hände	n. K.	nicht	8	16	24	0	26	2		
13	"	J. M. Q., m.	3	"	Gesicht	"	nach 1/2 Stde ein Caustic. do.	4	15	19	während der Kur	21	während der Kur		
14	"	J. M. Q., m.	7	"	Gesicht u. Hand	"	do.	4	20	?	?	34	10		
15	1899	E. T., m.	7	Hund B	Gesicht u. Fuß	n. K.	?	6	16	22	0	26	4	Ann. Past. T. XIV. 1900.	
16	"	E. M., m.	5	"	Gesicht	"	nicht	5	18	23	0	27	4		

	A. M., m.	34	Hund B	Hand	n. K.	nach $\frac{1}{4}$ Stdn mit einer Flüssigkeit nicht	2	17	28	9	30	11	P. 437. Viala	No. 17 und 18 Vater u. Sohn, den- selben Hund gebissen
17	"													
18	Ch. M., m.	5	"	Gesicht u. Kopf Hand	"	"	2	20	28	6	31	9		
19	J. T., m.	11	"	"	"	Arnika nach 10 Min. nicht	3	17	22	2	24	4		
20	B. Ch., w.	19	Hund A	Gesicht	"	Karbolwasser nach 2 Stdn nicht	6	20	36	10	38	12		
21	J. L., w.	10	Hund B	Hand	"	"	2	14	46	30	50	34		
22	Ch. Ch., m.	17	"	Fuß	durch Hosen n. K.	"	2	15	59	42	61	44		
23	L. G., m.	39	Hund A	beide Hände	"	"	3	19	?	?	230*	208*		* „ca.“ genaue Daten nicht vorhanden
24	L. O., w.	49	Hund B	Gesicht	"	"	7	21	50	22	51	23		
25	1900 M. S., m.	28	Hund B	Hand	n. K.	Lapis in $\frac{1}{2}$ Stde	23	1	24	am 2. Be- handl- tage	28	während	Ann. Past. T. XV. 1901.	
26	T. P., m.	25	Hund A	Gesicht	"	Köln. Wasser nicht	9	20	32	3	36	7		
27	J. M., m.	8	"	"	"	"	3	20	36	13	41*	18*		* s. o.
28	M. L., w.	5	Hund B	"	"	"	0	20	24	4	27	7		
29	M. P., w.	12	"	Hand u. Fuß	durch den Anzug durch den Strumpf n. K.	"	3	17	27	7	31	11		
30	E. G., w.	2	"	"	"	"	2	17	20	1	22	3		
31	L. P., m.	16	Hund C	Hand	"	in 20 Min. thermokaut. nicht	2	17	33	4	38	9		
32	E. Ch., m.	68	Hund B	"	"	nach $\frac{1}{2}$ Stde	62	17	153	74	156	77		
33	C. P., w.	?	"	beide Hände	"	Sublimat nicht	2	17	44	25	49	30		
34	A. M., m.	50	"	"	"	"	4	17	37	16	39	18	Ann. Past. T. XVII.	
35	G. M., m.	37	"	"	"	"	4	14	61	43	67	49		
36	T. B., m.	61	"	"	"	Lapis	24	17	?	?	659	618	p. 368	
37	1901 B. H., w.	47	Hund A	Gesicht	n. K.	nicht	2	20	21	während	26	4	Ann. Past. T. XVI.	
38	E. H., w.	29	"	"	"	Essig	27	18	?	?	45	0	T. XVI.	
39	H. D., m.	4	Hund B	"	"	"	2	20	22	0	26	4	1902.	
40	H. A., m.	62	"	Hand	"	"	3	17	46	26	47	27	P. 452.	
41	A. J., m.	30	"	Hände	"	nicht	1	17	?	?	283	265	Viala	
42	B. B., m.	72	"	Hand	"	"	1	17	35	17	38	20		
43	L. N., m.	6	Hund C	Gesicht	"	"	2	20	41	19	43	21		
44	L. R., m.	46	Katze B	Hand	"	nicht	12	15	73	46	76	49		

Nr.	Name und Geschlecht des Verstorbenen	Alter, Jahre	Reißendes Tier und Kategorie	Lokalisation der Wunde	Am nackten Körper oder nicht	War die Wunde kauterisiert oder nicht	Anfang der Kur nach Tagen (seit dem Bisse)	Behandlungsdauer in Tagen	Krankheitsanfang, Tage		Tod Tage		Wo und wann publiziert	Bemerkungen
									nach dem Bisse	nach Beendigung der Kur	nach dem Bisse	nach Beendigung der Kur		
45	1902 R. B., w.	2	Hund B	Gesicht	n. K.	nicht	1	13	14	während	16	während	Ann. Past. T. XVII. 1903.	
46	" D., w.	63	"	Hände u. Fuß	"	Karbol	2	19	92	71	95	74		
47	" J. P., m.	51	"	Hand	"	nicht	9	17	129	103	130	104	p. 365. <i>Viala</i>	
48	1903 J. D., H., m.	9	Hund B	Fuß	?	?	?	14	?	?	?	11	Ann. Past. No. 48 und 50	
49	" Ch. A., m.	30	"	Hand	n. K.	?	1	17	?	?	28	10	T. XVIII. 1904.	sind die Daten des Bisses
50	" A. B., m.	5	Hund A	Gesicht	?	?	?	20	?	34	?	35	p. 413. <i>Viala</i>	nicht angegeben
51	" C. C., m.	7	Hund C	Fuß	?	?	0	17	?	?	42	25		
52	1904 H. S., m.	7	Hund C	Gesicht	n. K.	nicht	6	20	?	?	28	2	Ann. Past. T. XIX. 1905.	
53	" A. H., m.	5	"	"	"	Thermokaut.	3	19	21	während	24	2		
54	" J. B., m.	47	Hund A	Hand	"	?	3	17	39	?	43	23		
55	" A. B., m.	?	"	Gesicht	"	Karbolwasser	5	19	53	29	55	31	p. 411. <i>Viala</i>	
56	" A. M., m.	59	Hund C	Hand	?		1	17	48	30	51	33		

Tabelle II.

Sterbefälle an Wut trotz Behandlung. (Warschauer Anstalt [Dr. Palmirski] 1895-1904.)

Nr.	Name und Geschlecht des Verstorbenen	Alter, Jahre	Reißendes Tier und Kategorie	Lokalisation der Wunde	Am nackten Körper oder nicht	War die Wunde kauterisiert oder nicht	Anfang der Kur nach Tagen (seit dem Bisse)	Behandlungsdauer in Tagen	Krankheitsanfang, Tage		Tod Tage		Wo und wann publiziert	Bemerkungen
									nach dem Bisse	nach Beendigung der Kur	nach dem Bisse	nach Beendigung der Kur		
1	1895 M. B., m.	12	Hund C	Hand u. Fuß	?	am 2. Tag Karbolsäure nicht	4	8	25	13	28	16	Medycyn. 1897.	
2	" P. P., m.	45	"	Hand	n. K.	"	1	8	?	?	104	95	p. 28. Palmirski	
3	" A. K., m.	54	Hund B	"	"	"	8	8	?	?	97	81	[polnisch]	
4	" M. R., m.	14	Hund C	Gesicht	"	"	8	12	?	?	368	348		
5	1896 M. R., w.	39	Hund A	Hand	n. K.	nicht	3	9	?	?	45	33	do.	
6	" B. W., m.	24	Hund C	"	"	Karbolwasser nach 1/2 Side	3	10	55	42	57	44	p. 906	* siehe Tab. I
7	" R. R., m.	4	"	Gesicht	"	Thermokaut. nach 1 Side	2	12	?	?	42*	28		
8	" N. A., w.	4	Hund B	Gesicht u. Fuß	"	Lapis	9	14	?	?	98*	75		

9 1897	W. W., m.	8	Hund B	Gesicht	n. K.	sofort Lapis	7	14	?	?	36	15	Medecyn. Im Jahre 1897
10 "	J. S., m.	34	Hund A	Hand	"	sofort Karbolsäure	1	12	24	11	29	16	starb außer-
11 "	L. G., m.	10	Hund C	Gesicht	"	nicht	3	14	30	13	34	17	dem 1 Person
12 "	W. F., m.	7	"	Hand	"	nach 5 Stdn Lapis	1	12	21	8	21	8	vom Wolfe
13 "	K. S., m.	48	"	Gesicht	"	nicht	4	14	32	14	34	16	gebissen
14 1898	M. S., w.	14	Hund A	Hand	n. K.	nicht	2	14	32	17	34	19	Medecyn.
15 "	J. J., m.	10	Hund B	Gesicht	"	nach 1 Stde	2	14	?	?	66	50	1900.
16 "	Z. M., m.	39	Hund C	Hand	"	ausgebrannt	3	12	24	9	31	16	p. 70.
17 "	A. B., w.	18	"	Fuß	"	am 3. Tage	12	12	91	67	95	71	Palmirski
18 "	A. A., m.	33	Mensch	Gesicht u. Hand	"	ausgebrannt	wenigst.	12	39	wenigstens	43	28	u. Kar- towski
19 1899	S. G., w.	21	Hund C	Gesicht	n. K.	nicht	2	14	36	20	37	21	do.
20 "	N. L., w.	5	"	"	"	"	3	14	22	5	27	10	p. 1122
21 "	H. S., w.	12	Hund B	Hand	"	sofort Karbolwasser	4	14	?	?	?	?	Außerdem
22 "	J. J., m.	19	Hund C	"	"	nicht	3	12	267	252	268	253	starb eine
													Frau unter
													paralytischen
													Symptomen.
													Man diagnostizierte
													"Paralyse Landry".
													Es starb auch
													1 Mann durch
													einen Wolf
													gebissen
23 1900	M. P., w.	24	Hund C	Gesicht	n. K.	nicht	1	21	41	19	43	21	Medecyn. Außer-
24 "	Z. Z., w.	6	"	"	"	"	2	21	24	?	26	3	dem 3 Per-
25 "	M. T., m.	30	"	Hand	"	?	1	14	?	1	30	15	sonen durch
26 "	J. Z., m.	65	"	"	"	nicht	2	18	129	109	135	115	p. 1114.
27 "	B. B., w.	2 1/2	"	Gesicht	"	"	2	25	43	16	45	18	Palmirski
28 "	M. L., m.	24	"	Hand	"	"	2	20	32	10	35	13	einen Wolf
29 "	G. Z., m.	4	"	"	"	nach 4 Stdn Lapis	0	18	48	30	49	31	gebissen
30 "	M. L., w.	26	"	Hand u. Fuß	durch das Hemd ?	nicht	49		64	während	69		u. Kar- towski
													während

Nr.	Jahr	Name und Geschlecht des Verstorbenen	Alter, Jahre	Beißendes Tier und Kategorie	Lokalisation der Wunde	Am nackten Körper oder nicht	War die Wunde kanterisiert oder nicht	Anfang der Kur (seit dem Bisse) nach Tage	Behandlungsdauer in Tagen		Krankheitsanfang, Tage		Tod Tage		Wo und wann publiziert	Bemerkungen
									nach dem Bisse	nach dem Bisse	nach dem Bisse	nach dem Bisse	nach dem Bisse	nach dem Bisse		
31	1901	M. T., m.	51	Hund C	Gesicht u. Hand	n. K.	nicht	1	28	36	8	39	11	Medycyn. 1903.		
32	"	L. M., m.	9	"	Hand	"	nach 4 Stdn ausgebrannt	1	16	69	52	73	56	p. 259. Palmirski u. Karłowski		
33	"	W. J., m.	41	"	Gesicht	"	"	3	24	38 (?)	11 (?)	38	11			
34	"	J. K., m.	9	"	"	"	"	3	25	120*	92*	123*	95*			
35	"	A. R., m.	50	"	Hand	"	"	5	16	?	?	?	?			
36	"	W. S., m.	4	"	Gesicht	"	"	1	25	26	während	28	während			
37	1902	F. Z., m.	42	Hund C	Hand	n. K.	nicht	2	20	74	52	78	56	do. p. 1105	Außerdem starb 1 Person durch einen Wolf gebissen	
38	"	J. W., m.	6	"	Gesicht	"	Karbolwasser	4	19	23	während	26	während			
39	"	S. D., m.	6	Hund B	"	"	nicht	2	24	26	"	29	"			
40	"	Z. L., m.	5	Hund C	"	"	"	3	21	24	"	27	"			
41	"	J. K., w.	8	"	"	"	"	3	21	24	"	25	"			
42	"	H. W., w.	6	"	Gesicht u. Kopf	"	"	?	?	24	"	25	"			
43	1903	J. K., m.	40	Hund C	Hand	n. K.	nicht	4	16	30	10	33	13	Medycyn. 1904.		
44	"	M. T., m.	20	"	Gesicht	"	"	3	28	51	20	53	22	p. 941. Palmirski u. Karłowski		
45	"	K. W., m.	27	"	Fuß	durch Hosen u. Gamasche	"	2	16	?	?	105*	87*			
46	1904	S. M., m.	7	Hund A	Fuß	?	nicht	26	30	?	?	68	12	Medycyn. 1906.		
47	"	F. W., m.	3	Hund C	Gesicht	n. K.	"	4	12	16	0	23	7	p. 80. Palmirski u. Karłowski		
48	"	J. S., m.	5	"	"	"	"	6	17	23	0	24	1			

No.	Jahr	Name und Geschlecht des Verstorbenen	Alter, Jahre	Beißendes Tier und Kategorie	Lokalisation der Wunde	Am nackten Körper oder nicht	War die Wunde kauterisiert oder nicht	Anfang der Kur (seit dem Bisse)	Behandlungsdauer in Tagen	Krankheitsanfang, Tage		Tod Tage		Wo und wann publiziert	Bemerkungen
										nach dem Bisse	nach dem Bisse	nach dem Bisse	nach dem Bisse		
20	1902	D. M., m.	16	Hund C	Hand Gesicht	n. K.	nicht	8	10	?	?	74	56	Przeglad Lekarski. 1903.	No. 23 und 24 waren Brüder
21	"	A. B., f.	6	"	"	"	"	3	17	26	6	30	10		
22	"	J. W., m.	5	Hund B	Hände u.	"	"	3	15	?	?	30	12		
23	"	J. P., m.	10	"	Kopf	"	"	1	16	?	?	32	15		
24	"	F. P., m.	4	"	Kopf u. Gesicht	"	"	1	16	?	?	33	16		
25	"	L. S., w.	28	Hund C	Fuß	"	Lapis am 2. Tage Jodtinktur u. Karbolwasser	11	10	?	?	46	25		
26	"	J. C., m.	6	"	Hand	"	"	3	10	?	?	64	51		
27	"	J. M., m.	9	"	Gesicht u. Hände	"	nicht	3	10	28	15	30	17		
28	"	J. W., w.	11	Hund B	Hand	"	Lapis	2	10	?	?	68	56		
29	"	I. Z., w.	66	"	"	"	"	14	10	18	am 5. Behandlungstage	24			
30	1903	M. G., m.	19	Hund C	Hände u. Rumpf	n. K.	Karbolwasser	2	10	?	?	57	45	do. 1904. p. 780. Bujwid	No. 30 im publizierten Be-richt nicht enthalten
31	"	J. P., w.	11	"	Hand	"	nicht	2	10	?	?	27	15		
32	"	K. S., m.	19	Hund B	"	"	"	6	10	?	?	166	150		
33	"	S. W., m.	10	Hund C	"	"	Jodtinktur	8	10	?	?	89	71		
34	1904	M. Ch., w.	14	Hund C	Hand	n. K.	nicht	5	10	298	283	303	288	nicht publiziert	No. 36 verließ die Anstalt am 8. Tage trotz Ernennungen
35	"	J. L., m.	72	"	"	"	"	9	10	?	?	51	32		
36	"	K. G., w.	65	"	"	"	"	5	8	77	64	80	67		
37	"	Z. K., w.	11	Hund B	"	"	Lapis	3	9	24	12	29	17		
38	1905	W. S., m.	11	Hund B	Hand	n. K.	?	12	12	25	1	28	4	bisher nicht publiziert	
39	"	T. B., w.	36	"	"	"	?	16	12	28	0	31	3		
40	"	F. W., m.	45	"	"	"	nicht	4	12			29	13		
41	"	A. K., w.	7	"	Gesicht u. Hand	"	"	1	16	21	4	22	5		

Tabelle IV.
Sterbefälle an Wut bei nicht behandelten Personen.

No.	Name und Geschlecht des Verstorbenen	Alter, Jahre	Beißendes Tier	Lokalisation der Wunde	Am nackten Körper oder nicht	War die Wunde kauterisiert oder nicht	Krankheitsanfang in ... Tagen nach dem Bisse	Tod	Zitiert nach	Bemerkungen
1	T. K., w.	19	Hund	Hand	n. K.	?	?	47	Dokumenten der Krakauer Anstalt vom Jahre 1899	
2	Z. T., w.	36	"	"	"	?	?	112		
3	P. K., w.	20	"	"	"	nicht	67*	72*	do. v. J. 1901	
4	P., m.	?	"	"	"	?	?	101*		
5	G. S., m.	5	"	Hand	n. K.	nicht	178	179	do. v. J. 1903	
6	M. B., w.	2	"	Gesicht	"	"	?	35*	do. v. J. 1904	No. 6, 7 und 8
7	M. S., w.	56	"	Fuß	"	"	75*	77*	"	Mutter, Tochter
8	A. S., w.	16	"	"	"	"	85*	88*	"	und Enkelin,
9	J. L., m.	9	"	"	"	"	?	31	do. v. J. 1905	durch denselben
10	W. W., m.	6	"	Hand	n. K.	n. einigen Tgn ausgebr. (?)	62*	63	"	Hund gebissen (Familie Stolecki aus Jaworzno)
11	B. C., w.	6	"	Gesicht	"	?	?	100*	"	
12	M. L., w.	36	"	Hand	"	nicht	?	45*	Medycyna. 1898. p. 1024. Palmirski	
13	S. W., m.	26	"	"	?	?	?	148	do. 1897. p. 909	Wenigst. 34 Tge.
14	M. S., w.	24	"	Gesicht u. Hand	n. K.	?	?	34*		Es ist nur das
15	E. F., w.	21 $\frac{1}{2}$	"	Gesicht	"	?	30	32	do. p. 30	Dat. d. Konsult.
16	S. S., m.	16	"	Hand	"	?	42*	48*		beim Arzte bek.
17	J. K., m.	15	"	"	"	?	60*	63*	"	wegen ausgespr.
18	P. K., m.	27	Kuh	"	"	?	42*	47*	"	Wutsymptome
19	S. M., w.	7	Hund	Gesicht	"	?	48*	50*	"	Manipulierte im
20	H. T., m.	4	"	Hand	"	?	50	55	Medycyna. 1895. p. 947. Palmirski	Maul einer wutkranken Kuh
21	A. S., m.	52	"	"	?	nicht	90*	96*	"	
22	G. S., m.	16	"	"	?	?	?	39*	"	
23	W., w.	12	"	Fuß	?	?	?	35*	do. 1894. p. 95. Bujwid u. Palmirski	
24	?, w.	?	"	?	?	?	?	28*	"	
25	?, m.	?	"	Hand	?	?	?	21*	"	
26	J. K., m.	50	"	"	?	?	?	42*	"	
27	G., m.	?	Hund	"	?	?	?	80*	do. 1900. p. 74. Palmirski u. Kartowski	
28	M. U., m.	29	"	?	?	?	44*	46*	"	
29	W. H., m.	14	"	Hand	?	?	?	120*	"	
30	A. W., m.	11	"	Ohr	n. K.	?	?	80*	do. p. 1125	
31	K., m.	8	"	Gesicht	"	?	40*	42*	"	
32	S. Z., m.	11	"	"	"	nicht	132*	135*	"	
33	M. Z., m.	67	"	Gesicht u. Hand	n. K.	?	88*	90*	"	
34	J. C., m.	9	Hund	Gesicht	"	?	14*	20*	"	
35	K. G., m.	21	"	Hand	"	?	30*	35*	"	
36	A. M., m.	28	"	"	n. K.	?	250*	251*	Medycyna. 1901. p. 1143. Palmirski u. Karłowski	

No.	Name und Geschlecht des Verstorbenen	Alter, Jahre	Beißendes Tier	Lokalisation der Wunde	Am nackten Körper oder nicht	War die Wunde kauterisiert oder nicht	Krankheitsanfang	Tod	Zitiert nach	Bemerkungen
							in ... Tagen nach dem Bisse			
37	J. M., w.	12	Hund	Gesicht	n. K.	?	105*	108*	Medycyna. 1901. p. 1143. Palmirski u. Karłowski	
38	W. P., m.	?	"	Ohr	"	?	180*	182*		
39	Z. M., m.	7	Katze	Fuß	"	?	37	42	do. 1903. p. 262	
40	A. K., w.	47	Hund	Gesicht	"	?	208	208	"	
41	W. M., w.	40	"	Hand	"	?	86	90	"	
42	R. S., w.	12	"	"	"	?	28	30	"	
43	D. T., w.	23	"	"	"	?	37	39	"	
44	W. F., w.	7	"	Gesicht u. Hand	"	?	150*	?	do. p. 1107	
45	A. S., w.	18	Katze	Hand	"	?	120*	122*	"	
46	N., m.	14	Hund	Fuß.	durch den Schuh	?	163	165	"	
47	J. B., m.	59	"	Gesicht	n. K.	?	41*	51*	"	
48	J. S., m.	12	"	"	"	?	120*	122*	"	
49	M. K., m.	5	"	"	"	?	30*	?	"	
50	L. Z., m.	3	"	"	"	?	42*	47*	"	
51	J. S., w.	30	"	Hand	"	?	44*	48*	"	
52	K. S., m.	38	"	"	?	?	?	30	do. 1899. p. 1209. Orłowski	
53	J. K., m.	50	"	"	n. K.	?	?	55*	"	
54	M. S., m.	9	"	"	?	?	?	46	"	
55	W. C., w.	24	"	"	?	?	161	168	do. 1901. p. 146	
56	A. D., w.	9	"	Fuß	?	?	45*	49*	do. 1902. p. 605	
57	S. R., m.	36	"	Hand	n. K.	?	?	96*	do. 1903	
58	K. T., m.	40	?	"	?	?	95	101	"	
59	S. T., m.	35	"	Hände	?	nicht	38	40	"	
60	A. T., m.	38	Hund	Hand	?	?	158	?	"	No. 60 sollte am 11. Krankheits-tagen noch gelebt haben. Das Todesdatum unbekannt
61	M. G., m.	19	"	Hand u. Fuß	n. K.	?	47	50	"	
62	B. V., w.	40	"	Hand	"	?	90	93	Ann. Past. 1901. p. 450. Viala	
63	M., m.	?	"	Gesicht	"	?	?	73	"	
64	A. L., m.	13	"	"	"	?	72	75	"	
65	A. T., m.	27	"	?	"	?	?	42*	"	
66	N. S., m.	12	"	Hand	?	?	39	46	Ann. Past. 1887. p. 63. Gamaleia	
67	M. X., m.	69	"	"	n. K.	?	580*	584*	"	
68	J. L., w.	?	Katze	"	?	?	120*	129*	"	
69	D. O., w.	22	Hund	"	n. K.	?	105*	112*	"	
70	?, m.	?	Fuchs	"	?	?	42*	47*	"	
71	?, m.	?	?	"	n. K.	?	120*	124*	"	
72	F. H., m.	39	?	"	"	?	62	73	"	
73	M. R., m.	17	Eichhörnchen	"	"	?	nach einigen Monaten		"	Die Krankheit dauerte 7 Tage
74	F. M., m.	52	Hund	Fuß	?	?	79	93	"	
75	A. M., w.	7	"	?	?	?	39	46	"	
76	?, m.	23	Hund	Fuß	?	?	131	148	"	
77	?, m.	?	"	Nacken	?	?	228	262	"	

No.	Name und Geschlecht des Verstorbenen	Alter, Jahre	Beißendes Tier	Lokalisation der Wunde	Am nackten Körper oder nicht	War die Wunde kauterisiert oder nicht	Krankheitsanfang	Tod	Zitiert nach	Bemerkungen
							in ... Tagen nach dem Bisse			
78	H. R., m.	4	?	Hand	?	n. 2 Stdn sehr tief mit Thermo-kauter	235*	241*	Ann. Past. 1887. p. 242. Bujwid	
79	B. F., m.	26	Hund	"	n. K.	n. 10 Min. mit Acid. nitr. Karbolwasser	29	37	"	
80	L. A., w.	7	"	Gesicht	"	?	40	44	"	
81	A. D., m.	14	"	"	"	?	28	30	do. Gamaleia p. 169	
82	G. S., m.	55	"	"	"	Arg. nitr.	17	19	do. "	Am 5. gebissen, am 22. Februar erkrankt
83	E. L., w.	5	"	"	"	?	384	388	do. p. 173	
84	?, m.	28	"	"	"	?	32	38	"	
85	C. L., m.	7	"	Hand	"	?	65*	69*	Medycyna. 1906. p. 82	
86	J. G., m.	24	"	"	"	?	52*	57*	"	
87	T. M., m.	66	"	"	"	?	270*	278*	"	
88	T., m.	9	"	"	n. K.	?	21	23	"	No. 88 und 89 durch denselben Hund gebissen
89	?, m.	17	"	?	?	?	?	25	"	
90	?, m.	?	"	Rumpf	?	?	?	570*	Ann. Past. T. XI. p. 791. Frantzius	Vor 19 Monaten in die Brust gebissen
91	D. G., m.	6	Katze	Hand	n. K.	?	126*	132*	Ann. Past. T. III. p. 70. Roux	
92	G. G., m.	22	Hund	"	"	?	88	96	"	
93	C., m.	30	" (?)	" (?)	" (?)	?	37*	42*	"	
94	N. S., w.	?	?	Fuß	?	?	?	54	Ann. Past. T. III. p. 247. Di V. et Zag.	
95	F., ?	?	Hund	?	?	?	?	92*	Ann. Past. T. IV. p. 144. Perdrix	
96	M. G., w.	50	?	Gesicht u. Hand	?	?	55	58	do. p. 606. Wysokowicz	Die ersten Symptome traten am 2. Tage der Behandlung auf. Deshalb konnte ich M. G. zu den nicht behandelten zählen
97	?, w.	?	Hund	Gesicht	n. K.	?	54*	59*	Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 1607. Lenzmann	
98	G. B., m.	12	?	"	"	?	48	52	Centr. f. Bakt. Bd. XXXV. p. 221. Bert. u. Volp.	
99	G. C., m.	10	Hund	"	"	?	39*	41*	do. Bd. XXXVI. p. 542. Luzzani	Ich glaube also, sie hier mitzählen zu dürfen
100	L., w.	6	"	"	"	?	19*	21*	Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 119. (Maas)	

rungen eliminiert, wo der Tod spätestens am 9. Tage der Behandlung eintrat.

Die Pariser Anstalt wurde nur bis zum Jahre 1897 berücksichtigt, weil für das Jahr 1896 schon nicht angegeben ist, ob und welche Todesfälle früher wie 15 Tage nach Beendigung der Kur vorkamen. Die Daten für die Tabellen wurden den Publikationen in den „Annales de l'Institut Pasteur“, in der „Medycyna“ und im „Przegląd Lekarski“ entnommen (die 2 letzten polnisch). Für die Krakauer Anstalt auch oft aus den Dokumenten der Anstalt, weil die Resultate nicht jedes Jahr publiziert wurden.

Dieser Statistik der trotz Behandlung Gestorbenen (ca. 140 Fälle) gegenüber wurden in der Tabelle IV die Sterbefälle der gar nicht Behandelten gesammelt. Diese 100 Fälle betreffen nur die neuere Literatur, weil schon Bauer bis zum Jahre 1886 die älteren sammelte. Die Zahl dieser 100 Fälle könnte noch vermehrt werden; ich hielt es jedoch für überflüssig.

In diesen 4 Tabellen sind Todesfälle nach Wolfsbissen gar nicht enthalten. Es ist allgemein bekannt, daß die Bisse wütender Wölfe beinahe immer viel schwerer und lebensgefährlicher sind, als die Bisse anderer Tiere in Europa. Deshalb können auch die Sterbefälle nach Wolfsbissen nicht anderen gleichgestellt werden.

Zu den Tabellen wurden überhaupt alle Daten gesammelt, welche mit dem Bisse zusammenhängen. (Schluß folgt.)

Nachdruck verboten.

Die Gewinnung von Lymphe in den Tropen.

Von Stabsarzt Dr. **Diesing**.

Bei Gelegenheit einer im Süden von Kamerun ausgebrochenen Pockenepidemie erhielt ich den Auftrag, im Bezirk Edea, in den aus dem stark verseuchten Nachbarbezirk Jaunde ein Fall von echten Pocken verschleppt worden war, eine möglichst weitgreifende Durchimpfung der weißen und farbigen Bevölkerung vorzunehmen. Es stand mir nur eine sehr geringe Menge — 80 Portionen — aus Deutschland bezogener Lymphe zur Verfügung. Um die in Afrika immer noch nicht zu vermeidende, aber doch nur für den Notfall zulässige Methode der Impfung von Arm zu Arm zu vermeiden, beschloß ich, gestützt auf frühere in Ostafrika gewonnene Erfahrungen, mir mit Hilfe des dem Gouvernement gehörigen Kälbermaterials genügende Mengen Lymphe selbst zu erzeugen. Um meines Erfolges sicher zu sein, nahm ich 2 Kälber in Behandlung und infizierte das eine (a) mit europäischer Lymphe, das andere (b) mit Sekret, das ich aus einigen frisch geöffneten, noch nicht vereiterten Pusteln einer in Edea isolierten pockenkranken Jaundenegerin mittels Kapillarröhrchen entnommen hatte. Beide Kälber waren in der gewöhnlichen Weise durch Rasieren des Leibes und Anlegung zahlreicher seichter Kreuzschnitte in der rasierten Hautfläche vorbereitet worden. Das Impfmateriel wurde energisch mit einem Glasstab in die Schnitte eingerieben, und die Tiere abgesondert in einem sauberen Raum gehalten. Am nächsten Tage wurden die Kälber schon wieder zu den Muttertieren gelassen, da eine längere Absonderung bei den äußerst

primitiven Stallverhältnissen des Bezirksamts sich als undurchführbar erwies. Am zweiten Tage nach der Operation hatte sich bei beiden Tieren gleichmäßig ein gelbgrauer Schorf gebildet, durch den die Entwicklung der zu erwartenden Impfpusteln dem Blick entzogen wurde. Am vierten Tage war dieser Schorf zum Teil eingetrocknet und abgeblättert. An den freigewordenen Stellen lagen nun aber keine Pusteln, sondern wohlausgebildete, kreisrunde, hellgelbe Papeln zu Tage, die offenbar auf der Höhe ihrer Entwicklung standen. Bei Kalb a waren sie ungefähr pfenniggroß, bei Kalb b um ein wenig kleiner. Ich entfernte darum, ohne die zweifelhafte Weiterentwicklung derselben zu Pusteln abzuwarten, durch Waschen mit abgekochtem warmen Wasser die Reste des Schorfes und konnte dann durch einige lange mit einem großen halbstumpfen Messer — Militärseitengewehr — geführte Züge die Papeln in Form einer halb breiigen, halb scholligen Masse abnehmen, wobei ich eine Berührung mit dem sofort nachdringenden Blute sorgfältig vermied. Die gewonnene Masse wurde mit einem Drittel ihrer Menge Glycerin lange und kräftig in einem Porzellanmörser verrieben und stellte sich danach als eine in Farbe, Konsistenz und Trübung der heimischen Lymphe gleichartige dickliche Flüssigkeit dar. Die Wundflächen der Kälber wurden desinfiziert, mit Borsalbe bestrichen und gelangten in einigen Tagen zur Abheilung.

Die von Kalb a gewonnene Lymphe (ungefähr 4000 Portionen) wurde ohne weiteres auf die weiße und farbige Bevölkerung verimpft und ergab durchgehends gute Resultate, die nur nach dem Grade der Ausbildung der zum Impfgeschäft verwandten Personen (Beamte, Missionare, Kaufleute, Pflanze, Unteroffiziere) zwischen 80 und 90 Proz. Erfolg variierten. Bei Erwachsenen waren in der Regel 6, bei Kindern 4 Impfschnitte angelegt worden. Die Entwicklung der Pusteln erreichte stets schon am fünften Tage nach der Impfung ihren Höhepunkt. Unter den 10—20 Proz. ohne Erfolg Geimpften befand sich noch ein Teil Erwachsener, die eine nur geringe, nicht als Erfolg gerechnete Reaktion durch Bildung eines größeren und weicheren Schorfes gezeigt hatten. Man sieht also, daß diese Lymphe sich in ihrer Wirksamkeit von heimischer Lymphe nicht wesentlich unterschied. Sie hatte aber den Nachteil, daß sie schon nach kurzer Zeit infolge der hohen Temperatur in ihrer Wirksamkeit nachließ und deshalb zum Versand in der Kolonie nicht brauchbar war.

Ganz anders mußte ich natürlich mit der von Kalb b gewonnenen Lymphe, die die erste Passage des echten Pockenvirus durch das Kalb darstellte und sich sicherlich eine starke Virulenz bewahrt hatte, verfahren. Von vornherein sagte ich mir, daß bei ihrer Anwendung eine Erkrankung oder zum mindesten eine sehr heftige Reaktion zu erwarten sei. Trotzdem wagte ich es, vier ausgesucht kräftige Neger, die ich über die Möglichkeit einer stärkeren Erkrankung belehrt hatte, damit zu impfen. Alle vier reagierten sehr heftig: Schon am zweiten Tage nach der Impfung war die Haut um die Impfschnitte herum aufgelockert und entzündlich geschwollen, am dritten Tage hatte sich schon reichlich Sekret unter der aufgelockerten Haut gesammelt und am vierten Tage waren die Pusteln vollentwickelt. Die Entzündung hatte sich weiter verbreitet und den ganzen Oberarm ergriffen. Es kam zu nicht unbedeutenden Schwellungen der Achseldrüsen und großer Schmerzhaftigkeit des Oberarms und der Schulter. Die Pusteln vereiterten und zerfielen mit Zurücklassung runder, kraterförmiger Geschwüre, die erst

nach Wochen durch Granulation zur Heilung kamen. Natürlich mußte ich von der Verwendung einer so hochvirulenten Lymphe, selbst nachdem die Erscheinungen lokal beschränkt geblieben waren, absehen, aber ich hatte inzwischen die zweite Passage auf Kalb c angelegt und von diesem ungefähr 6000 Portionen Lymphe gewonnen, die ich nun ohne Bedenken sofort in großem Maße verwandte. Die Virulenz der zweiten Passage war so weit herabgesetzt, daß sie sich in ihrer Wirkung nicht mehr von guter europäischer Lymphe unterschied. Bei Kindern ging sie ohne Ausnahme an, bei Erwachsenen zu einem hohen Prozentsatz. Wenn sie bei Erwachsenen versagte, so konnte ich fast immer bei der Nachschau durch eingehende Erkundigung feststellen, daß diese Leute vor längerer oder kürzerer Zeit schon geimpft worden waren. Ferner hatte sie den in den Tropen gar nicht hoch genug zu schätzenden Vorteil großer Haltbarkeit, selbst bei den ganz extremen Temperaturen, die in Kamerun an der Küste während der Monate Dezember bis April beobachtet werden können. Ich habe diese Lymphe auf Flußfahrten und Märschen durch den Urwald in Porzellangefäßen, die mit angefeuchteter Watte umhüllt waren, wochenlang wirksam erhalten und Tausende von Menschen damit vor dem Wüten einer verderblichen Volkskrankheit geschützt. Dieser neugezüchtete Lymphstamm ist dann noch durch eine längere Reihe von Passagen geführt worden, ohne daß eine Einbuße an Virulenz oder Haltbarkeit zu Tage getreten wäre: Ich selber habe noch 3 Passagen angelegt, die übrigen, deren Zahl mir nicht bekannt ist, sind von einem eingeborenen Lazarettgehilfen in ganz einwandsfreier Weise weitergeführt worden. Dagegen verlor Lymphe, die von anderer Seite in Togo und Kamerun aus europäischer Lymphe weitergezüchtet worden war, sehr bald an Wirksamkeit und wurde meist nach kurzer Aufbewahrungszeit ganz unbrauchbar.

Die Vorzüge eines im tropischen Klima neugezüchteten Lymphstammes für den Gebrauch in den Kolonien sind kurz folgende: Sehr billige Herstellung, hohe Virulenz und große Haltbarkeit. Das sind 3 Eigenschaften, die sicherlich von jedem Kenner kolonialer Verhältnisse hochgeschätzt werden.

Nachdruck verboten.

Ueber die Differenzierung der Kapselbakterien mit Hilfe agglutinierender und präzipitierender Immunsera¹⁾.

Von Dr. M. v. Elsler und Dr. O. Porges.

In den nachfolgenden Ausführungen soll kurz über die bisherigen Ergebnisse einer schon vor längerer Zeit begonnenen Versuchsreihe, deren Beendigung aus äußeren Gründen hinausgeschoben werden muß, berichtet werden.

Wie bekannt, ist eine Unterscheidung der Kapselbakterien auf Grund von morphologischen und kulturellen Merkmalen bisher nicht gelungen. Während ein Teil der Autoren geringe Unterschiede hinsichtlich des Verhaltens zu bestimmten Nährböden als Grundlage

1) Die Agglutinationsversuche sind von P., die Präzipitationsversuche von E. ausgeführt.

einer Einteilung aufgefaßt wissen wollte (Löwenberg, Fasching, Abel u. a.), erklärte ein anderer Teil (Paltauf, v. Eiselsberg u. a.) diese unvollkommenen Charakteristika als nicht ausreichend zur Abgrenzung einer Species und gab dem Gedanken Raum, daß nach ätiologischen Beziehungen und Ursprung gesonderte Bakterien möglicherweise Anpassungsformen derselben Species darstellen können, eine Anschauung, die durch die nachfolgenden Untersuchungen teilweise bewahrt werden wird. Als später durch die Entdeckung von Gruber und Durham die Bakteriologie eine Methode für die Bestimmung und Trennung von Bakterien gewann, welche sich selbst dort bewährte, wo die morphologische und kulturelle Differenzierung vollständig im Stiche ließ (z. B. Cholera und Vibrionen), konnte man hoffen, daß auch in dem Gebiete der Kapselbakterien sich bald eine sichere Abgrenzung ergeben würde. Diese Erwartungen erfüllten sich jedoch nicht, denn die von zahlreichen Forschern in Angriff genommenen Versuche hatten ein Ergebnis, das zunächst die agglutinogene Eigenschaft der Kapselbakterien in Frage zu stellen schien, da es nicht gelingen wollte, wirksame agglutinierende Immunsera darzustellen¹⁾. In einer vor einiger Zeit erschienenen Mitteilung konnte der eine von uns²⁾ den Nachweis erbringen, daß diese Mißerfolge durch die Inagglutinabilität der Kapselbakterien bedingt sind, und gleichzeitig eine Methode angeben, welche es ermöglicht, die Leibesbeschaffenheit der Bakterien derart zu verändern, daß eine agglutinable Suspension resultiert. Damit war zum ersten Male dargetan, daß die Kapselbakterien im Tierkörper ebenso Agglutinine erzeugen, wie dies bei den meisten anderen Bakterien seit langer Zeit bekannt ist. Später kam dann Bertarelli³⁾ auf einem anderen Wege zu dem gleichen Ergebnis und in jüngster Zeit konnte Streit⁴⁾ in bemerkenswerten Versuchen diese Resultate des einen von uns bestätigen.

Den Anschauungen von Paltauf⁵⁾ und Kraus über den Zusammenhang von Agglutination und Präzipitation zufolge war es nun zu erwarten, daß die agglutinierenden Immunsera auch präzipitierende Eigenschaften besitzen. Unsere diesbezüglichen Versuche hatten denn auch ein positives Ergebnis. Damit ist zum ersten Male bei den Kapselbakterien spezifische Präzipitation nachgewiesen worden. (Ueber die Verwendung der spezifischen Niederschlagsbildung zur Differenzierung der Kapselbakterien werden wir zum Schlusse berichten.)

Nunmehr waren zwei Wege gegeben, die Kapselbakterien serodiagnostisch abzugrenzen, und auf Anregung des Herrn Prof. Paltauf sind wir seit längerer Zeit mit diesbezüglichen Untersuchungen beschäftigt. Zur Zeit, als unsere Versuche schon teilweise abgeschlossen waren, erschienen die oben erwähnten Arbeiten von Bertarelli und Streit, mit deren Befunden ein Teil unserer Ergebnisse in Uebereinstimmung steht.

Zunächst soll über die Differenzierung der Kapselbakterien mittelst

1) Die einschlägige Literatur soll in einer abschließenden Mitteilung berücksichtigt werden.

2) Porges, Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 26.

3) Bertarelli, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXVII. 1905. p. 338.

4) Streit, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XL. 1906. p. 709.

5) Literatur s. Paltauf, „Agglutination“ i. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann. Bd. III. p. 757; ferner Paltauf, Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 50.

Agglutination berichtet werden. Die Methode, die diesen Versuchen zu Grunde liegt, ist bereits kurz beschrieben worden¹⁾. Die Bakterien werden in saurer Lösung kürzere oder längere Zeit erhitzt, wobei durch Hydrolyse des Proteins die Kapseln aufgelöst werden, hierauf in der Kälte neutralisiert. Bei geeigneter Handhabung liefert diese Methode eine Suspension, welche eine spezifische Agglutinationswirkung deutlich erkennen läßt. Nicht so einfach lagen aber die Verhältnisse, als es sich darum handelte, diese Methode zur Differenzierung der Kapselbakterien zu verwenden. Da zeigte es sich, daß die Intensität der Vorbehandlung, die notwendig war, um eine in demselben Maße agglutinable Suspension zu liefern, bei verschiedenen Stämmen nicht unerheblich differierte und auch bei verschiedenen Kulturen desselben Stammes kleine Schwankungen durchmachte. Diese Verhältnisse erscheinen ohne weiteres begreiflich, wenn man bedenkt, daß es sich bei dem Vorgang um eine bis zu einem gewissen Grade durchgeführte Hydrolyse der Proteinkapseln handelt, deren Ablauf naturgemäß von dem Salzgehalt, dem Wassergehalt, der Alkaleszenz des betreffenden Nährbodens und in der Folge von der Ueppigkeit der Kultur, von der Intensität der Schleimbildung und noch von anderen Faktoren abhängig ist, deren Wirkung durch die gewählten Versuchsbedingungen nicht auszuschalten ist. Es genügte für die vorliegende Frage nicht, eine agglutinable Suspension herzustellen, sondern der Grad der Agglutinabilität war von größter Wichtigkeit, da der für die Differenzierung der Bakterien herangezogene Agglutinationstiter, der die Spezifität zum Ausdruck bringen soll, wesentlich durch das Ausflockungsvermögen beeinflusst wird. Von den beiden Faktoren, welche den als Differenzierungsmethode dienenden Agglutinationstiter bedingen, muß der nichtspezifische, die Agglutinabilität der Bakterien, einen gleichmäßigen Betrag haben, um den spezifischen, die agglutinierende Kraft des Serums, hinreichend zum Vorschein kommen zu lassen. Diese Schwierigkeiten hat auch Streit empfunden, der in jüngster Zeit diese Methode zur Differenzierung der Kapselbakterien anzuwenden suchte, und sich infolgedessen dahin ausgesprochen, daß die spezifische Agglutination vorderhand zur Differenzierung der Kapselbakterien nicht zu gebrauchen sei. Nichtsdestoweniger gelang es uns, durch geeignete Wahl der Versuchsbedingungen zum Ziele zu gelangen. Die Kulturaufschwemmungen wurden in saurer Lösung so lange auf 80° erhitzt, bis die Suspension deutlich Agglutinationsvorgänge erkennen ließ, ohne aber spontan zu sedimentieren. (Suspensionen, die innerhalb von 24 Stunden spontan sedimentieren, sind von vornherein auszuschließen.)

Gab eine solche Suspension mit einem bestimmten Serum Agglutinationsreaktion, so war der Nachweis der Zugehörigkeit noch nicht erbracht, es mußten erst Kontrollversuche mit anderen Seris und mit Normalseris angestellt werden. Erst wenn der Agglutinationstiter bei Verwendung eines bestimmten Serums den Titer der anderen Sera bedeutend übertraf, hielten wir ein Urteil für gestattet, das dann noch durch die Einwirkung des homologen Serums der betreffenden Kultur auf andere Stämme der als zugehörig erkannten Art bestätigt werden mußte. Die Versuche gestalteten sich unter solchen Umständen sehr mühevoll, namentlich was die Herstellung der agglutinablen Suspension anlangt, führten aber schließlich zu sicheren Resultaten. Erwähnt sei noch, daß die derartig gewonnenen Versuchsergebnisse mit Hilfe eines leicht agglu-

1) Porges, l. c.

tinablen Friedländer-Stammes sowie eines Aërogenes-Stammes, der unvorbehandelt mit allen Friedländer-Seris Agglutination gab und dessen Serum wieder alle Friedländer-Stämme agglutinierte, kontrolliert werden konnten.

Der erste Teil der Untersuchungen betraf aus dem Respirations-traktus herrührende Stämme, die aus pneumonischen Lungen, aus der Bronchialschleimhaut, aus katarrhalischem Auswurf gezüchtet waren. Diese Stämme werden alle als B. Friedländer bezeichnet, ohne daß ihre Einheitlichkeit sichergestellt wäre, denn wenn man auf kleine kulturelle Differenzen Wert legen wird, so ergeben sich Unterschiede bezüglich der Zuckervergärung und Milchkoagulation. Mit Hilfe der Serodiagnostik ist es nun gelungen, für die Identität aller dieser Stämme den Nachweis zu erbringen. Unter den alten Laboratoriumskulturen fand sich eine, die seinerzeit von Herrn Doz. Dr. Sternberg in der Prosektur des Rudolfsspitals aus einer pneumonischen Lunge als typischer B. Friedländer gezüchtet worden war, nunmehr aber sich von anderen Friedländer-Stämmen durch den Mangel jeglicher Kapselbildung und Zuckervergärung unterschied. Diese Kultur agglutinierte ohne Vorbehandlung mit allen Friedländer-Seris bis zu hoher Serumverdünnung (in einem Fall bis zu 2000-facher Verdünnung), ihr eigenes Serum reagierte wieder mit sämtlichen Friedländer-Stämmen (selbstverständlich nach entsprechender Vorbehandlung derselben). Die Kultur zeigte auf allen Nährböden ein zartes, typhusähnliches Wachstum. Versuche, durch Tierpassagen oder Passagen in besonderen Nährböden wieder Schleimbildung hervorzurufen, mißlangen vollständig. Alle übrigen Friedländer-Stämme gaben unvorbehandelt keine Spur von Agglutination, ein Befund, der mit den Beobachtungen früherer Autoren und namentlich mit den gründlichen Untersuchungen von Clairmont¹⁾ vollständig übereinstimmt. Streit, der in neuester Zeit auch mit nativen Kulturen in geringem Umfang Agglutinationsvorgänge beobachten konnte, hat mit Stämmen gearbeitet, die sich durch geringe Kapselbildung auszeichneten. Vermutlich mag letzteres auch bei Bertarelli, der mit nativen Friedländer-Stämmen Agglutination erhielt, der Fall gewesen sein.

Die weiteren Versuche betrafen dann den Rhinosklerom-Bacillus. Am Anfang wollte es nicht gelingen, hinreichend hochwertige Immunsera herzustellen. Nachdem die Immunisierungsmethode mehrfach abgeändert worden war, zeigte es sich, daß die Individualität des Tieres eine gewisse Rolle spielt. Während ein Tier nach mehrmonatlicher Behandlung ein nur in geringem Maße wirksames Serum hatte, war das Serum eines anderen Tieres schon nach 4 Injektionen brauchbar. Rhinosklerom- und Friedländer-Bacillen ließen sich nun auf Grund der spezifischen Agglutination deutlich voneinander unterscheiden. Die Friedländer-Sera waren entsprechend vorbehandelten Rhinosklerom-Kulturen gegenüber wirkungslos, Rhinosklerom-Sera gaben mit Friedländer-Stämmen eine geringe Mitagglutination, die aber nie die Werte erreichte, wie sie bei Friedländer-Seris gegenüber Friedländer-Stämmen zu beobachten waren. Die Versuche sollen noch mit einer größeren Anzahl von Seris und Stämmen fortgesetzt werden.

Die Versuche, die serodiagnostische Differenzierung der Ozaena-Bacillen betreffend, sind noch nicht zum Abschluß gebracht. Die mit Säure vorbehandelten Kulturen gaben eine geringe Reaktion sowohl mit

1) Clairmont, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXXIX. 1902. p. 1.

Friedländer-Seris als auch mit Rhinosklerom-Seris. Ein durch längere Zeit auf schrägem Agar fortgezüchteter Stamm zeigte im Gegensatz zur Ausgangskultur ein zartes Wachstum und gab unvorbehandelt mit starken Friedländer-Seris geringe Agglutination. (Ueber die bei Präzipitationsversuchen sich ergebende Abgrenzung des *B. ozaenae* vom *B. Friedländer* und *B. rhinoscler.* berichten wir zum Schluß.)

Nunmehr seien die Präzipitationsversuche im Zusammenhange angeführt. Was zunächst die Anwendung der Präzipitation zur Differentialdiagnose der Bakterien anlangt, so hat schon der Entdecker der Präzipitation, Kraus, ihre Gleichwertigkeit mit der Agglutination hinlänglich festgestellt¹⁾. Da jedoch die Agglutinationsmethode leichter zu handhaben ist, wurde sie in der Folge ausschließlich angewandt und die Präzipitationsmethode geriet mit Unrecht in Vergessenheit, denn sie hätte in manchen Fällen, wo die Agglutination versagte, Aufschluß geben können. So hätten besonders, wie unsere Untersuchungen beweisen, die zahlreichen früheren Arbeiten über die Differentialdiagnose der Kapselbakterien bei Heranziehung spezifischer Präzipitation zu brauchbaren Ergebnissen führen können, während die angewandte Agglutinationsmethode resultatlos blieb.

Die bei den Präzipitationsversuchen in Anwendung gebrachten Sera waren ebenso wie bei den Agglutinationsversuchen durch subkutane Injektion von durch Hitze sterilisierten Aufschwemmungen von Agarkulturen gewonnen. Die präzipitable Substanz erhielten wir in Filtraten (durch Reichel-Kerzen) von ca. 1-monatlichen Bouillonkulturen, schwächer wirksam waren filtrierte Aufschwemmungen von 2-tägigen Agarkulturen in 0,85-proz. Kochsalzlösung, die vor der Filtration durch Reichel-Kerzen mehrere Stunden im Brutschrank digeriert wurden. Manche Sera waren recht hochwertig, da sofort nach Zusatz des homologen Filtrates Trübung auftrat und nach wenigen Stunden Flocken zu sehen waren. Die Differenzierungsversuche waren mit Filtraten von je zwei Stämmen von *B. Friedländer*, *Rhinosklerom* und *Ozaena* angestellt. Ihr Ergebnis läßt sich am besten in einer Tabelle (p. 665) anschaulich machen.

Wie aus den nachstehenden Tabellen hervorgeht, wirkten die Sera in ausgesprochener Weise spezifisch gegen die homologen Kulturfiltrate. Die geringe heterologe Reaktion, die bei Verwendung von größeren Mengen von Serum noch deutlicher hervortritt, kann wohl für die Differenzierung vernachlässigt werden, sie ist vermutlich auf Mitpräzipitation zu beziehen. Die Präzipitationsversuche ergeben demnach eine deutliche Verschiedenheit von *B. Friedländer*, *B. rhinoscleromatis*, *B. ozaenae*, was mit den durch die Agglutinationsversuche erhaltenen Resultaten gut übereinstimmt.

Schließlich mag noch erwähnt werden, daß die agglutinierenden Friedländer-Sera im Tierversuche auf Schutzwirkung gegen Infektion geprüft wurden. Wie bekannt, ist es bisher nicht gelungen, bei der Gruppe der Kapselbakterien eine Schutzwirkung von Immunseris nachzuweisen und auch die von Erben²⁾ jüngst publizierte Arbeit über diesen Gegenstand vermag eine erhebliche Schutzwirkung nicht festzustellen. Unsere eigenen Versuche ergaben diesbezüglich ebenfalls ein negatives Resultat.

1) Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1901. No. 29.

2) Erben, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. p. 370.

Tabelle a.

				Ergebnis nach 24 Std.
2 ccm	Friedl.-Filtrat	+ 0,3	ccm Friedl.-Serum	starker Niederschlag
2 "	"	+ 0,1	" "	spärliche Flocken
2 "	Rhinosklerom-Filtrat	+ 0,3	" "	leichte Trübung
2 "	"	+ 0,1	" "	⊖
2 "	Ozaena-Filtrat	+ 0,3	" "	⊖
2 "	"	+ 0,1	" "	⊖
2 "	0,85-proz. Kochsalzlös.	+ 0,3	" "	⊖
2 "	Friedl.-Filtrat	+ 0,3	" 0,85-proz. Kochsalzlös.	⊖

Tabelle b.

2 ccm	Ozaena-Filtrat	+ 0,3	ccm Ozaena-Serum	mäßiger Niederschlag
2 "	"	+ 0,1	" "	deutlicher Niederschlag
2 "	Rhinosklerom-Filtrat	+ 0,3	" "	Spur von Trübung
2 "	"	+ 0,1	" "	⊖
2 "	Friedl.-Filtrat	+ 0,3	" "	⊖
2 "	"	+ 0,1	" "	⊖
2 "	0,85-proz. Kochsalzlös.	+ 0,3	" "	⊖
2 "	Ozaena-Filtrat	+ 0,3	" 0,85-proz. Kochsalzlös.	⊖

Tabelle c.

2 ccm	Rhinosklerom-Filtrat	+ 0,3	ccm Rhinosklerom-Serum	deutlicher Niederschlag
2 "	"	+ 0,1	" "	spärlicher Niederschlag
2 "	Friedl.-Filtrat	+ 0,3	" "	Trübung
2 "	"	+ 0,1	" "	⊖
2 "	Ozaena-Filtrat	+ 0,3	" "	⊖
2 "	"	+ 0,1	" "	⊖
2 "	0,85-proz. Kochsalzlös.	+ 0,3	" "	⊖
2 "	Rhinosklerom-Filtrat	+ 0,3	" 0,85-proz. Kochsalzlös.	⊖

Von der Annahme ausgehend, daß diese Verhältnisse durch die Kapselbildung bedingt sind, wofür außer älteren Arbeiten namentlich die nach Abschluß unserer Versuche (gelegentlich der 1. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie) mitgeteilten Arbeiten von Gruber sowie Löhlein¹⁾ über das Verhalten der Milzbrandbakterien bzw. Pestbacillen im Tierkörper sprechen würden, setzten wir unsere Versuche mit dem oben beschriebenen kapsellosen *B. Friedländer* fort. Allein auch hier ließ sich keine Schutzwirkung der hochwertig agglutinierenden Immunsera feststellen. Da aber, wie Ausstrichpräparate aus dem Herzblut zeigten, der in Laboratoriumsnährböden hüllenfreie Bacillus im Tierkörper Kapseln bildete, so müssen wir die Frage nach den Beziehungen zwischen Kapselbildung und „Serumresistenz“ vorläufig unbeantwortet lassen. Jedenfalls ist die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, daß dieselben physikalisch-chemischen Bedingungen, die das Zustandekommen der Agglutination verhindern, auch etwa der Anlagerung des Komplementes oder der Phagocytose entgegenwirken.

1) Gruber, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXVIII. Beiheft. — Löhlein, ebendas.

Nachdruck verboten.

Einige Voruntersuchungen über künstliche Kultivierung der *Spirochaete pallida* (Schaud.)¹⁾.

Von

Prof. Dr. **Guido Volpino** und Dr. **Arturo Fontana**,
Dozenten und Assistenten am hygienischen Institut der Universität in Turin. Assistenten an der Klinik für Hautkrankheiten und Syphilis.

Unsere ersten Versuche, die *Spirochaete pallida* (Schaud.) zu kultivieren, rühren seit einigen Monaten her, wurden fast ohne Unterbrechung bis heute fortgeführt und ergaben jene Resultate, über die wir in dieser Mitteilung berichten. Diese Ergebnisse schienen uns, obwohl wir noch weit davon entfernt sind, den Mikroorganismus der Syphilis in Reinkultur zu erhalten, dennoch der Mitteilung würdig, weil durch sie die Möglichkeit einer Vermehrung dieses Mikroorganismus in vitro unter gewissen günstigen Entwicklungsverhältnissen klar erwiesen wurde.

Die ersten Versuche wurden folgendermaßen angestellt: Kleine Stückchen von Primäraffekten und von feuchten Papeln, die vom lebenden Individuum ausgeschnitten worden waren, wurden in Flüssigkeiten verschiedener Zusammensetzung gebracht und kamen in den Brutofen bei 37° C für verschieden lange Zeit, von 8—40 Tagen, sei es in aërobem, sei es in anaërobem Zustande. Die Gewebstückchen wurden vor dem Ausschneiden möglichst gereinigt, indem die Gegend durch reichliches Anseifen und zuletzt mit Schwefeläther gewaschen wurde. Hierauf wurden die Stücke mit sterilen Scheren abgeschnitten und kamen in eine kleine sterilisierte Glasdose; hier wurden sie mit feineren Scheren in soviel kleine Stückchen zerschnitten, als für die anzustellenden Versuche nötig war. Dann wurden diese in die Nährflüssigkeit gebracht; als solche wurden angewendet: Steril gesammeltes, menschliches Blut ohne weiteren Zusatz; menschliches Blut, das in eine sterile Natroncitratlösung fließen gelassen wurde, damit es nicht gerinne; Blutserum; Ascitesflüssigkeit; Ascitesflüssigkeit mit 20 Proz. Fischleim versetzt; durch Kochen von Kalbsfüßen erhaltene Gelatine; mit Traubenzucker versetzte Kalbsgelatine. In den meisten der diese Nährflüssigkeiten enthaltenden Probierrgläser bemerkte man, wie bei der Art des zu prüfenden Materials voranzusehen war, schon wenige Tage nach der Einführung desselben eine reichliche Entwicklung der gewöhnlichen, die Oberfläche der Haut und der nackten Schleimhäute bewohnenden Mikroorganismen. Nur in wenigen Fällen blieben die Probierrgläser von solchen Mikroorganismen bis gegen den 40. Tag frei, aber weder in diesen, noch in den anderen, in denen sich solche entwickelt hatten, war es möglich, eine kulturelle Entwicklung von Spirochäten in den dazu angewandten Flüssigkeiten zu beobachten.

Dagegen konnten wir bemerken, daß die ursprünglich im Innern des in die Nährflüssigkeit eingeführten Gewebstückchens vorhandenen Spirochäten auch nach langem Verbleiben im Brutofen (20—25 Tage)

1) Diese Beobachtungen wurden in der Accademia medica von Turin in der Sitzung vom 6. Juli 1906 mitgeteilt.

mit ihrer charakteristischen Form und Färbbarkeit meist wiedergefunden wurden, und daß dies nicht bloß in den wenigen Fällen zutraf, in denen sich in der Nährflüssigkeit keine Bakterien anderer Art entwickelt hatten, sondern auch in den durch die verschiedenartigsten Mikroorganismen verunreinigten und daher übelriechenden Probiergläsern.

Wir konnten somit vor allem als erste beachtenswerte Tatsache die große Widerstandskraft hervorheben, die die *Spirochaete pallida* im Innern der ausgeschnittenen Gewebstückchen gegen die Lebenskonkurrenz der anderen Mikroorganismen und die durch sie bedingten Zersetzungsprozesse in vitro besitzt. Aber nicht allein das, denn indem wir weiter die mit syphilitischem Gewebe gleich nach dessen Abtragung angefertigten Präparate¹⁾ mit denjenigen der dazugehörigen, 8, 15, 30 Tage lang im Brutofen bei 37° C gebliebenen Stückchen verglichen, konnten wir beobachten, daß die Zahl der Spirochäten fortschreitend anwuchs, bis in einigen Fällen vom 8. bis gegen den 25. Tag hin das Innere der syphilitischen Produkte durch die reichliche Vermehrung von diesen Mikroorganismen geradezu angefüllt war. Eine derartige Vermehrung fand in mehr oder weniger großem Maße nicht nur in den von anderen Mikroorganismen frei gebliebenen, sondern auch in den von diesen verunreinigten Gläsern statt, so daß wir mehr als einmal ungemein zahlreiche Spirochäten neben anderen Formen von Mikroorganismen im Innern des Gewebstückchens auch dann aufweisen konnten, wenn die obenstehende Flüssigkeit voll war von Mikroorganismen und üblen Geruch von sich gab, und wenn das in dieser Flüssigkeit lange steril gebliebene Gewebe bereits der Zersetzung anheimfiel.

Was die Form der beobachteten Spirochäten anbelangt, so war ihr größter Teil gut isoliert und durch das mikroskopische Präparat verbreitet, so daß sich 20—30 im mikroskopischen Felde finden; andere dagegen waren in größeren oder kleineren, zuweilen sehr beträchtlichen Anhäufungen angesammelt, in denen die Spirochäten durcheinander verstrickt auftraten. Die meisten erschienen bezüglich der Zahl der Windungen und der Gesamtgröße ihres Körpers normal, andere dagegen hatten beträchtlich erweiterte Windungen, als wären diese teilweise ausgestreckt, andere hatten endlich eine geringere Zahl von Windungen als der normalen entspricht. In Bezug auf die Färbbarkeit waren sie zumeist vom normalen Typus nicht wesentlich verschieden. Einige Exem-

1) Die mikroskopischen Präparate wurden immer nach der Giemsa-Schaudinnnschen Strichmethode oder nach einer Methode angefertigt, die eine leichte Abänderung der Nicolle-Moraxschen Methode zur Darstellung der Bakteriencilien ist. Auf die in der gewöhnlichen Weise vorbereiteten Deckgläschen gießt man 1 Tropfen einer 20-proz. wässerigen Lösung von Weinsäure, erwärmt durch 2—3 Minuten bis zur Entwicklung von Dämpfen, gießt die Säure ab, wäscht rasch und färbt mit Ziehlischem Fuchsin unter Erwärmen durch weitere 2—3 Minuten; man wäscht, trocknet und schließt in Kanadabalsam ein. Durch diese Methode werden sehr reine und gut gefärbte Bilder erhalten. Für die Schnitte bedienen wir uns der photographischen Methode mittels Durchsaugung des Gewebes mit Silbernitrat und darauffolgender Reduktion durch Pyrogallussäure; eine Methode, die zuerst von einem von uns (Volpino)* zur Färbung der Spirochäten in den Geweben in die bakteriologische Technik eingeführt wurde; besonders trugen wir auch den weiteren, in den Arbeiten von Levaditi und von Volpino und Bertarelli angegebenen Verbesserungen und Abänderungen dieser Methode Rechnung.

*) Volpino, Mitteilung in der Accademia medica von Turin in der Sitzung vom 14. Juli 1905.

plare traten vor den anderen durch eine viel größere Länge, die 2-, 3-, 4mal die einer normalen Spirochäte betrug, hervor, andere dadurch, daß sie in der Mitte bedeutend verdickt waren und somit gleichsam eine spindelförmige Form annahmen; endlich waren andere zu zweien vereinigt oder einfach genähert oder hingen an dem einen Ende zusammen, während sie an dem anderen als zwei gleiche, dünne Gebilde geschieden waren, ein Umstand, der als eine Längsspaltung gedeutet werden könnte.

Nachdem wir nun nachgewiesen hatten, daß in den syphilitischen Produkten, die eine geringe Zahl von Spirochäten enthielten, durch die Anreicherungsmethode eine zuweilen beträchtliche Vermehrung der Zahl der Spirochäten erzielt werden konnte, haben wir ermitteln wollen, ob durch Anwendung des nämlichen Verfahrens ihre Gegenwart auch in denjenigen syphilitischen Produkten nachgewiesen werden konnte, in denen, wie es mitunter geschieht, die unmittelbare mikroskopische Untersuchung auf die Gegenwart von Spirochäten ein negatives Resultat geliefert hatte.

Wir haben zu dieser Untersuchung 3 feuchte Papeln und 2 Initialsklerosen zur Verfügung gehabt, bei denen allen die mehrmals wiederholte mikroskopische Untersuchung vollkommen negativ ausgefallen war. Kleine Stückchen dieser Gewebe wurden in Probiergläser mit Ascitesflüssigkeit und mit Gelatine versetzter Ascitesflüssigkeit eingeführt und in den Brutofen bei 37° gebracht. Nun konnte man, vom 4.—6. Tage angefangen, die Gegenwart von anfangs wenigen, später bis zum 15. bis 20. Tage zahlreicheren Spirochäten nachweisen; ja in 3 Fällen war die Zahl der Spirochäten gegen den 15. Tag sehr bedeutend. Beträchtlich war sowohl die Zahl der getrennten Individuen als die der Zoogloen ähnlichen Anhäufungen. Auch in einem Falle von syphilitischen Gummien des Vorderarmes, die an einem Individuum ungefähr 40 Jahre nach dem Erscheinen des Primäraffektes und nach einem langen, von jeder syphilitischen Erscheinung freien Zeitraume aufgetreten waren, konnte, während die unmittelbare Untersuchung zum Auffinden der Spirochäten fruchtlos gewesen war, nach 12-tägigem Verweilen im Brutofen in den abgetragenen Stückchen die Gegenwart von allerdings nicht zahlreichen, aber typischen Spirochäten nachgewiesen werden.

Auf Grund der zuletzt angeführten Untersuchungen glauben wir die Methode der künstlichen Anreicherung als ein gutes Hilfsmittel der unmittelbaren Untersuchung für diejenigen Fälle empfehlen zu dürfen, in denen diese ein negatives Ergebnis geliefert hat.

Der letzte Teil unserer Untersuchungen ging darauf hinaus, einen für das weitere Gedeihen der Spirochäte günstigen Nährboden zu suchen. Zu diesem Zwecke schien es uns zweckmäßig, neben dem syphilitischen Gewebsschnittel auch einige Haut- oder Schleimhaut-(Eichel-)Stückchen, die von nichtsyphilitischen, lebenden Individuen oder von frischen Leisten herstammten, in die Probiergläser einzuführen; selbstverständlich wurde jedesmal eine sorgfältige Reinigung der Gegend des abzutragenden Stückes vorgenommen. In einigen Fällen bedienten wir uns auch später Kondylome, von denen wir die zentralen Partien abtrugen. Während die meisten dieser Versuche negative Resultate lieferten, konnte man in einigen Fällen beobachten, daß einige Spirochäten von den syphilitischen Gewebsstückchen auf die nebenstehenden übergegangen waren; ja in

2 Versuchen hatten sie sich nach 15-tägigem Verweilen im Brutofen derartig vermehrt, daß in jedem Präparat eine sehr große Anzahl von Spirochäten angetroffen wurde. Der Vorgang war in einigen Stückchen von spitzen Kondylomen besonders deutlich, bei denen, wie wir gleich bemerken wollen, keine Verwechslung mit eventuell früher vorhandenen Spirochäten vorkommen konnte, weil einerseits eine vorangegangene Untersuchung ihre Gegenwart hatte ausschließen lassen, andererseits entsprechende Stücke derselben Krankheitsprodukte, für sich allein denselben Kulturverhältnissen ausgesetzt, keine Entwicklung von Spirochäten zeigten. Ueberdies hatten die beobachteten Spirochäten, was die Form anbelangt, alle Charaktere der *Spirochaete pallida*, und dieser Gattung mußten auf Grund aller ihrer sonstigen Eigenschaften auch einzelne unter den zahlreichen normalen gefundenen Formen mit etwas breiteren Windungen zugeschrieben werden.

Die folgenden Versuche, diese Spirochäten auf neue Stücke frischen Gewebes zu übertragen, blieben stets ohne Erfolg. In dieser Beziehung haben wir uns noch nicht überzeugen können, ob dieser Umstand von dem kolossalen Ueberwiegen der fremden Mikroorganismen des ersten Probierglases bei der zweiten Uebertragung abhing oder aber nicht eher der Unfähigkeit der Spirochäte zugeschrieben werden soll, sich unter solchen Kulturverhältnissen über die Grenzen einer ersten Uebertragung zu vermehren.

Obwohl die erzielten Resultate noch weit entfernt sind von dem, was man in der Bakteriologie unter einer Reinkultur versteht, so haben wir es dennoch für nützlich erachtet, diese Voruntersuchungen zu veröffentlichen, da aus ihnen einige Tatsachen hervorgehen, die uns ein gewisses Interesse zu haben scheinen, und die vielleicht den zur Erreichung der Reinkultur einzuschlagenden Weg weisen könnten. Es wird aber dazu sicher notwendig sein, sich eines reineren Nährmaterials zu bedienen, das anzuwenden wir noch keine Gelegenheit hatten.

Nachdruck verboten.

Quantitative Bestimmung der Bakterialmasse durch die kolorimetrische Methode.

[Aus dem bakteriologischen Institute der Moskauer Universität.
(Direktor: Dr. G. Gabritschewsky).]

Von Dr. J. Zelikow.

Mit 2 Figuren.

(Schluß.)

Die Wachstumslinie des *B. coli* zeigt in drei Momenten gleichsam Stillstand an (nach 4, 7 und 10 Stunden). Das mag wohl zum Teil der unvollkommenen Methode zuzuschreiben sein; aber schon die Art der Aussaat gewährt keine Sicherheit, daß alle Kolben die gleiche Menge Keime bekommen.

Gleichzeitig war es von Interesse, zu verfolgen, wie sich mit der Zeit die Anzahl der lebenden Bakterien und somit auch ihr Verhältnis zu der Bakterialmasse änderte. Daher wurden neben den kolori-

metrischen Bestimmungen auch Zählung der Bakterien nach der gebräuchlichen Plattengießmethode vorgenommen.

Zu diesem Zwecke wurde — außer der Prüfung auf Reinheit der Kultur — vor der kolorimetrischen Bestimmung aus jedem Kolben je 1 ccm der Bouillonkultur genommen, in entsprechender Verdünnung dann in die Reagenzgläschen mit Gelatine gebracht und letztere in die Petrischen Tellerchen gegossen.

(Zur Verdünnung dienten konische Kolben mit je 100 ccm steriler physiologischer Lösung; Gelatine wurde je 6 ccm in jedes Gläschen gegeben und aus jeder Verdünnungsstufe in die folgende je 1 ccm Flüssigkeit gebracht.)

Es ergaben sich folgende Resultate (auf 1 ccm Bouillon berechnet):

Zeitverlauf	Keimzahl in Millionen	Keimzahl in relativer An- gabe, graphisch dargestellt
nach 2 Stunden	0,144	0,000008
" 4 "	1,2	0,0007
" 5 "	18	0,001
" 6 "	284	0,17
" 7 "	13 034	0,8
" 8 "	28 714	1,7
" 9 "	68 110	4
" 10 "	75 656	4,5
" 11 "	865 670	51
" 12 "	153 370	9
" 18 "	121 520	7
" 24 "	101 920	6
" 30 "	147 588	8,5
" 48 "	81 720	5

Das Maximum der Keimzahl fällt auf die 11. Stunde; von da an sinkt sie. Zur graphischen Darstellung und zum weiteren Vergleich der erhaltenen Linie mit der früheren kolorimetrischen Kurve ist das Verhältnis in der dritten Kolonne durch andere Zahlen ausgedrückt; auf der beigelegten Zeichnung entspricht jede Teilung der Ordinate 17 300 Millionen Keimen. Die beiden Kurven weichen wesentlich voneinander ab. Theoretisch ließe sich voraus sagen, daß zu Anfang sämtliche Keime am Leben bleiben, und folglich das Wachstum der Masse der Keimzahl proportionell sein müsse. Aber unsere Resultate weisen nicht auf so nahe und einfache Beziehungen hin.

Die Erklärung läßt sich zweifach geben:

Zunächst wohl durch die Unvollkommenheit der Methode, dann aber — was auch sehr wahrscheinlich ist — dadurch, daß dem Vermehrungsprozeß parallel von Anfang an das Absterben der Keime vor sich geht; anfangs mag wohl die Zunahme bedeutend überwiegen, mit der Anhäufung der Stoffwechselprodukte kehrt sich aber das Verhältnis um. Diese Erklärung läßt es zu, daß die beiden Kurven von Anfang an divergieren.

II. Der skarlatinöse Streptococcus.

Die Versuchsbedingungen waren hier etwas anders als beim *B. coli*. 1 l steriler Bouillon wurde in einen Zweiliterkolben gegeben, dessen Hals in ein Röhrchen von 1 ccm Durchmesser auslief; letzteres wurde durch Watte geschlossen. Zur Aussaat diente ein kleiner Tropfen einer eintägigen Kultur; darauf wurde der Kolben bei 35—37° im Thermostaten

gehalten. Gleichzeitig wurde eine Reihe von dünnen Glasröhrchen sterilisiert. Die Proben wurden — in bestimmten Zwischenräumen — dem Kolben in folgender Weise entnommen: Nach dem Durchschütteln wurde in den geneigten Kolben je ein Kapillarröhrchen eingeführt und durch dasselbe je 20—30 ccm der Kultur in ein trockenes Kölbchen abgesogen¹⁾.

Die kolorimetrischen Bestimmungen ergaben folgendes:

Zeit der Bestimmung	Verhältnis der Niveauhöhe	Verhältnis der Mengen absorbierten Farbstoffes	Dasselbe graphisch dargestellt
Nach 4 Stunden	1,02	0,019	1,4
" 6 "	1,16	0,137	10
" 11 "	1,28	0,218	16
" 18 "	1,32	0,242	18
" 24 "	1,48	0,324	24
" 30 "	1,52	0,342	26
" 32 "	1,56	0,359	27
" 34 "	1,64	0,386	29
" 36 "	1,72	0,418	31
" 48 "	2,08	0,504	38
" 50 "	2,4	0,583	44
" 54 "	2,52	0,603	45
" 60 "	2,76	0,637	48
" 72 "	2,96	0,662	49
" 96 "	3,0	0,67	50

Diese Resultate sind auch graphisch aufgetragen. Die erhaltene Kurve weicht zwar auch von derjenigen des *B. coli* ab; aber das ist jedenfalls nicht als charakteristisch aufzufassen, um so mehr, als ja auch die Versuchsbedingungen untereinander nicht ganz gleich waren. Jedenfalls weisen diese beiden Linien auch eine gewisse Aehnlichkeit auf.

Das Anwachsen geht — wie zu erwarten ist — anfangs bei beiden Bakterien intensiv; eine genügende Menge von Versuchen ließe wohl eine allgemeine Geschwindigkeitskurve konstruieren.

Ich hatte aber nur im Auge, die Anwendbarkeit der kolorimetrischen Methode zur Lösung wissenschaftlicher Fragen zu prüfen und zu veranschaulichen, und hoffe, daß dieses durch die ausgeführten Versuche erreicht ist.

1) An denselben Proben wurde die Prüfung auf Reinheit der Kultur gemacht.

Richtigstellung.

In meiner Arbeit: „Kiefhabers Seuchengeschichte der Stadt Nürnberg etc.“ in Bd. XLII. Heft 5. p. 394 dieses Centralbl. ist statt 16. Jahrhundert an den betreffenden Stellen 18. Jahrhundert zu lesen.

München, 20. Oktober 1906.

Dr. Schöppler.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde“ richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Inhalt.

Ackermann, D. und Mey, P., Untersuchung eines Eiweißfäulnisgemisches nach neuen Methoden, p. 629.

Babes, V., Ein 21 Jahre alter Fall von Trichinose mit lebenden Trichinen. (Schluß), p. 616.

Bongiovanni, Alessandro, Die Bedeutung der Hanfröste gruben für die Verbreitung der Malaria, p. 605.

Bosc, F. J., Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires). IV. La Syphilis. (Forts.), p. 613.

✓ **De Waele, H.**, Etude sur l'immunité conférée par la méthode des sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants, p. 636.

Di Donna, A., Untersuchungen über die Immunisierung mit durch das Sonnenlicht abgetöteten oder abgeschwächten Milzbrand- und Tuberkelbacillen, p. 642.

Diesing, Die Gewinnung von Lymphe in den Tropen, p. 658.

✓ **v. Eisler, M. und Forges, O.**, Ueber die Differenzierung der Kapselbakterien mit Hilfe agglutinierender und präzipitierender Immunsere, p. 660.

Forest, M., Beitrag zur Morphologie der Spirochaete pallida (Treponema pallidum Schaudinn), p. 608.

Fuhrmann, O., Die Hymenolepisarten der Vögel, p. 620.

Grasiani, Alberto, Einfluß der umgebenden Temperatur und des kalten Bades auf die Hervorbringung von agglutinie-

render Substanz bei den für den Typhus immunisierten Tieren, p. 633.

Nitsch, E., Bemerkungen über die Pasteursche Methode der Schutzimpfungen gegen Tollwut, p. 647.

Speck, A., Ueber einen Fall durch den Bac. pneumoniae Friedländer hervorgerufenen abscedierender Orchitis und Epididymitis, p. 596.

Stamm, Johannes, Ueber die Bedeutung des von einigen pathogenen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe unter anaëroben Bedingungen produzierten Gases für die Differentialdiagnose, p. 590.

Süpfle, Karl, Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. (Forts.), p. 598.

Volpino, Guido und Fontana, Arturo, Einige Voruntersuchungen über künstliche Kultivierung der Spirochaete pallida (Schaud.), p. 666.

Woolley, Paul G., Bacterium pneumoniae simile (nov. var.), p. 589.

Wund, Martin, Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterien species. (Forts.), p. 577.

Zelikow, J., Quantitative Bestimmung der Bakterialmasse durch die kolorimetrische Methode. (Schluß), p. 669.

Richtigstellung, p. 672.

Nachdruck verboten.

Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterienspecies.

[Aus dem Botanischen Institute der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Arthur Meyer.]

Von Martin Wund.

Mit 4 Figuren.

(Schluß.)

Versuch XVIII

4317 mg Sauerstoff im Liter.

Die Kulturen befanden sich in dem Kulturgefäß unter einem Ueberdruck von 15 kg Luft.

Kulturtemperatur 16—20° C.

Dauer des Versuches vom 30. August bis 6. September 1905.

Tage, an denen die Kulturen in dem Kulturgefäß untersucht wurden und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Minimum	Maximum
30. August	17	20
31. "	18	20
1. September	17	20
2. "	18	20
4. "	17	20
5. "	16	20
6. "	17	20
7. "	18	20

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C	L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus alvei</i>	1. X.	0	2	0	3	0	5	0
" <i>asterosporus</i>	1	2.—6. X.	3	0	5	0	6	0
" <i>subtilis</i>	1	2.—6. X.	2	0	3	0	5	0
" <i>megatherium</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>carotarum</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>sphaericus</i>	31	0	1	0	3	0	6	0
" <i>mycoides</i>	1	0	2	0	3	0	5	0
" <i>ruminatus</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>silvaticus</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>pumilus</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>parvus</i>	31	2.—6. X.	1	0	3	0	5	0
" <i>cohaerens</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>robur</i>	31	0	1	0	3	0	6	0
" <i>lactis</i>	1	0	2	0	4	0	6	0
" <i>lacticola</i>	31	0	1	0	4	0	6	0
" <i>terres</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>petasites</i>	1	2.—6. X.	2	0	4	0	6	0
" <i>Ellenbachensis</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>fusiformis</i>	1	0	3	0	5	0	6	0
" <i>graveolens</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>simplex</i>	31	0	1	0	3	0	5	0
" <i>tumescens</i>	1	0	3	0	5	0	7	0

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	Sporen- keimung		Keimungs- eintritt ungefähr in C	$\frac{C}{L}$	Nachträg- liche Keimung in Luft	Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C				L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus asterosporus</i>	2	3—7	5	2,5	+	4	0	6	0	7	0
" <i>subtilis</i>	1	3—7	5	5	+	3	0	4	0	6	0
" <i>parvus</i>	1	3—7	5	5	+	2	0	4	0	6	0
" <i>petasites</i>	1	3—7	5	5	+	3	0	5	0	7	0

Alle untersuchten Species keimten nachträglich in Luft.

F. Versuche mit komprimiertem Sauerstoff.

Die Versuche wurden genau so ausgeführt wie die Versuche E, nur wurde statt der komprimierten Luft komprimierter Sauerstoff verwendet, welcher von den Vereinigten Sauerstoffwerken, Berlin N, Tegelerstraße, bezogen worden war. Der Sauerstoff wurde durch Absorption mittels der Franklandschen Bürette untersucht auf seinen Gehalt an N und CO₂. Die Untersuchung hat in liebenswürdiger Weise Herr Dr. Krauß vom hiesigen Pharmazeutisch-chemischen Institut ausgeführt.

Danach enthielt das Gas:

96,7 Proz. O
1,2 " CO₂
2,1 " N (nicht absorbierte Gase).

Der Apparat wurde in der in der Abhandlung von Herrn Prof. Meyer angegebenen Weise vor den Versuchen mit Sauerstoff ausgespült.

In den Versuchen wurde das Gas bei folgenden Ueberdrucken (abgelesen am Federmanometer) und bei folgenden Temperaturen wirken gelassen.

Versuch XIX 3 kg Temperatur 20° C
" XX 3½ " " 17° C
" XXI 4 " " 18° C

Die Berechnung erfolgte in der in der Abhandlung von Prof. Meyer p. 397—398 angegebenen Weise.

Versuch XIX enthielt im Liter bei einem Druck von 760 mm + 3 kg 96,7-proz. Sauerstoff von 20° C = 5024 mg Sauerstoff.

Versuch XX bei einem Druck von 760 mm + 3½ kg 96,7-proz. Sauerstoff von 17° C = 5687 mg Sauerstoff.

Versuch XXI bei einem Druck von 760 mm + 4 kg 96,7-proz. Sauerstoff von 18° C = 6314 mg Sauerstoff.

Versuch XIX.

5024 mg Sauerstoff im Liter.

Die Kulturen befinden sich in dem Kulturgefäß unter einem Ueberdruck von 3 kg 96,7-proz. Sauerstoff.

Kulturtemperatur 15—22° C.

Dauer des Versuches vom 6. bis 15. September 1905.

Tage, an denen die Kulturen in dem Kulturgefäß untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Minim.	Maxim.	Datum	Minim.	Maxim.
6. Sept.	17	20	12. Sept.	16	20
7. "	18	20	13. "	16	20
8. "	16	20	14. "	16	20
9. "	15	18	15. "	15	18
11. "	17	20			

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporenkeimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C	L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus alvei</i>	7. Febr.	0	8	0	11	0	14	0
„ <i>asterosporus</i>	8	11—15	9	0	11	0	14	0
„ <i>subtilis</i>	7	11—15	8	0	10	0	13	0
„ <i>megatherium</i>	7	0	8	0	11	0	14	0
„ <i>carotum</i>	7	0	8	0	11	0	14	0
„ <i>sphaericus</i>	7	0	8	0	11	0	14	0
„ <i>mycoides</i>	8	0	9	0	11	0	14	0
„ <i>ruminatus</i>	7	0	8	0	11	0	14	0
„ <i>silvaticus</i>	7	0	8	0	9	0	11	0
„ <i>pumilus</i>	8	0	9	0	11	0	13	0
„ <i>parvus</i>	7	6—11	8	11	10	0	13	0
„ <i>cohaerens</i>	7	0	8	0	11	0	14	0
„ <i>robur</i>	7	0	8	0	11	0	13	0
„ <i>lactis</i>	7	0	8	0	9	0	12	0
„ <i>lacticola</i>	8	0	9	0	11	0	14	0
„ <i>teres</i>	7	0	8	0	11	0	13	0
„ <i>petasites</i>	7	6—11	8	0	10	0	13	0
„ <i>Ellenbachensis</i>	7	0	8	0	11	0	13	0
„ <i>fusiformis</i>	7	0	8	0	11	0	13	0
„ <i>graveolens</i>	7	0	8	0	10	0	12	0
„ <i>simplex</i>	7	0	8	0	11	0	13	0
„ <i>tumescens</i>	7	0	8	0	11	0	13	0

Umgerechnete Tabelle.

Bakterienart	Sporenkeimung		Keimungseintritt ungefähr in C	C L	Nachträgl. Keimung in Luft	Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C				L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus parvus</i>	1	0—5	4	4	+	2	5	4	0	7	0
„ <i>petasites</i>	1	0—5	4	4	+	2	0	4	0	7	0

In Luft entwickelten sich nachträglich alle Species weiter, bezw. keimten nachträglich und machten ihre ganze Entwicklung durch, allerdings nach sehr langer Zeit.

Versuch XX¹⁾.

5687 mg Sauerstoff im Liter.

Die Kulturen befinden sich in dem Kulturgefäß unter einem Ueberdruck von 3,5 kg 96,7-proz. Sauerstoff.

Kulturtemperatur 13—20°.

Dauer des Versuches vom 13. bis 26. Oktober 1905.

(Kohlensäure durch 20-proz. Kalilauge absorbiert.)

Tage, an denen die Kulturen in dem Kulturgefäß untersucht wurden, und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Maxim.	Minim.	Datum	Maxim.	Minim.
13. Okt.	13	17	20. Okt.	15	19
14. „	13	17	21. „	15	19
16. „	14	17	23. „	13	19
17. „	15	18	24. „	13	18
18. „	14	17	25. „	14	18
19. „	17	18	26. „	16	20

1) Der Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt: Es wurde ein Glasgefäß mit 20 Proz. Kalilauge zur Absorption der Kohlensäure, welche zu 1,2 Proz. in dem be-

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporen-keimung		Erste sichtbare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C	L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus lactis</i>	17	0	18	0	20	0	22	0
" <i>Ellenbachensis</i>	16	0	17	0	20	0	22	0
" <i>silvaticus</i>	17	0	18	0	20	0	22	0
" <i>tumescens</i>	16	0	17	0	21	0	23	0
" <i>pumilis</i>	17	0	18	0	21	0	23	0
" <i>simplex</i>	14	0	16	0	19	0	21	0
" <i>megatherium</i>	17	0	18	0	21	0	23	0
" <i>ruminatus</i>	17	0	18	0	21	0	23	0
" <i>petasites</i>	17	0	18	0	21	0	23	0
" <i>fusiformis</i>	16	0	17	0	20	0	22	0
" <i>graveolens</i>	17	0	18	0	21	0	23	0
" <i>cohaerens</i>	14	0	16	0	19	0	21	0
" <i>teres</i>	14	0	16	0	20	0	23	0
" <i>subtilis</i>	17	0	18	0	21	0	23	0
" <i>robur</i>	16	0	17	0	21	0	23	0
" <i>mycoides</i>	16	0	17	0	21	0	23	0
" <i>lacticola</i>	17	0	14	0	21	0	23	0
" <i>parvus</i>	14	17—19	16	23	19	0	22	0
" <i>asterosporus</i>	16	0	17	0	21	0	23	0
" <i>sphaericus</i>	16	0	17	0	21	0	23	0
" <i>alvei</i>	17	0	18	0	21	0	23	0
" <i>carotarum</i>	16	0	17	0	20	0	23	0

Untersuchung der unter Druck befindlichen Kulturen. Nach 4 Tagen: Keine Species hatte gekeimt, die Kulturen wurden nach der Untersuchung sofort wieder in den Autoklaven gebracht. Nach 6 Tagen: Nur *Bac. parvus* hatte gekeimt und bereits lebhaft Schwärmer gebildet, jedoch noch keine makroskopisch sichtbare Kolonie gebildet. Nach 10 Tagen: *Bac. parvus* zeigte einen dünnen Schleier als Belag auf dem Agarröhrchen, die mikroskopische Untersuchung ergab nur Schwärmer in lebhafter Bewegung; alle übrigen Species hatten nicht gekeimt. Nach 13 Tagen: *Bac. parvus* zeigte keinen weiteren Fortschritt weder makroskopisch noch mikroskopisch, die übrigen Species zeigten keine Keimung.

Die Kulturen wurden nun aus dem Autoklaven herausgenommen und bei Zimmertemperatur belassen. Nach 23 Tagen: Es erhielten sich nur *Bac. tumescens*, *B. teres* und *B. simplex*, welche gekeimt haben, *B. parvus* war nicht weiter fortgeschritten.

Die Kulturen wurden nun bei 28° C in den Brutschrank gebracht. Nach 48 Tagen: *Bac. tumescens*, *B. simplex*, *B. teres* hatten Sporen gebildet, die übrigen Species keimten auch jetzt nicht und sind getötet.

zogenen Sauerstoff enthalten war, mit den geimpften Agarröhrchen in das Kulturgefäß gebracht. Zunächst wurde dann eine Zeitlang durch das Druckgefäß Sauerstoff durchströmen gelassen, dann der Druck schnell auf 3 $\frac{1}{2}$ kg eingestellt und der Apparat geschlossen. In dem Kulturgefäß befand sich dann nach der langsam erfolgenden Absorption der Kohlensäure nur Sauerstoff und Stickstoff; der Sauerstoff in der Konzentration 5687 mg.

Versuch XXI.

6314 mg Sauerstoff im Liter.

Die Kulturen befanden sich in dem Kulturgefäß unter einem Ueberdruck von 4 kg = 96,7 Proz. Sauerstoff.

Kulturtemperatur von 15–18° C.

Dauer des Versuchs vom 15. bis 23. September 1905.

Tage, an denen die Kulturen in dem Kulturgefäß untersucht wurden und Temperaturen, bei welchen sie wuchsen.

Datum	Minimum	Maximum
15. Okt.	15	18
16. "	16	18
18. "	15	18
19. "	16	18
20. "	15	17
21. "	15	18
22. "	15	17
23. "	15	17

Tabelle über die Beobachtungen.

Bakterienart	Sporen- keimung		Erste sicht- bare Kolonie		Erste fertige Spore im Sporangium		Erste fertige Spore	
	L	C	L	C	L	C	L	C
<i>Bacillus asterosporus</i>	16	0	17	0	19	0	21	0
" <i>parvus</i>	16	0	17	0	19	0	21	0
" <i>petasites</i>	16	0	17	0	19	0	20	0
" <i>subtilis</i>	16	0	17	0	19	0	21	0

Nachträglich in Luft keimten von den Species, welche nur 4 Tage unter diesem Drucke gestanden hatten, allein *Bac. parvus*, es kam jedoch nur zur schwachen makroskopischen Koloniebildung, welche aus Schwärmern bestand.

Die Species, welche 10 Tage unter Druck standen, waren sämtlich abgetötet und keimten auch nicht bei 28° C stehend.

Versuch XXII.

Versuch über die Einwirkung einer supramaximalen Sauerstoffspannung (6314 mg) auf das Wachstum und die Abtötung der Oidien (Bestimmung der Tötungszeit bei supramaximaler Konzentration).

Als Ausgangsmaterial diente 24 Stunden altes, gut entwickeltes Oidienmaterial der Species: *B. asterosporus*, *B. parvus*, *B. petasites*, *B. subtilis*. Je zwei Röhrchen dieser Species wurden in das Kulturgefäß gebracht und in 96,7 Proz. Sauerstoff der Vereinigten Sauerstoffwerke einem Ueberdruck von 4 kg ausgesetzt. (Konzentration 6314 mg Sauerstoff im Liter.) Gleichzeitig stand je ein Röhrchen dieser Species neben dem Apparat in Luft. Ausgangsmaterial, welches sich bei normalem Luftdruck entwickelte:

<i>Bacillus cohaerens</i>	Sporangium	nach 6 Tagen,	freie Spore	nach 7 Tagen
" <i>alvei</i>	"	" 5 "	"	" 7 "
" <i>parvus</i>	"	" 5 "	"	" 7 "
" <i>subtilis</i>	"	" 5 "	"	" 7 "

Untersuchung der 4 Tage dem komprimierten Sauerstoff ausgesetzten Kulturen:

Bac. cohaerens im komprimierten Sauerstoff zeigte Fäden im Kondenswasser mit schwacher Bewegung ohne Glykogenspeicherung;

das Kontrollröhrchen in Luft zeigte starken Belag von Ruhestäbchen mit normaler Glykogenspeicherung. *Bac. subtilis*. Sauerstoff: Kurze Stäbchen im Kondenswasser ohne Bewegung und ohne Glykogen. *Bac. alvei*. Sauerstoff: Oidien ohne Bewegung, im Kondenswasser ohne jede Reservestoffspeicherung. Luft: Schwacher Belag aus Schwärmern und wenigen Sporangien mit Volutin. *Bac. parvus*. Sauerstoff: Makroskopischer, schwacher, trockener Belag, welcher seit dem Einsetzen nicht in der Entwicklung fortgeschritten ist, die Stäbchen zeigten keine Bewegung. Luft: Dichter Belag aus lebhaft beweglichen Schwärmern.

Die Kulturen, welche 4 Tage unter Druck gestanden hatten, wurden nun draußen gelassen und standen nun bei normalem Luftdruck. Sie zeigten:

Nach 9 Tagen:

B. cohaerens: Etwas üppigeren Belag, bestehend aus langen Fäden mit normaler Glykogenspeicherung. *Bac. parvus*: Der Belag ist nicht weiter fortgeschritten, derselbe besteht aus 2stäbigen Fäden. *B. subtilis*: Etwas üppigerer Belag von häutiger Beschaffenheit, der Belag besteht aus Schwärmern, Stäbchen in kurzen und längeren Fäden mit normaler Glykogenspeicherung. *B. alvei*: Nicht weiter gewachsen, derselbe Befund wie seither.

Nach 13 Tagen:

B. cohaerens: Etwas weiter gewachsen, aber nicht zur Sporenbildung gekommen. *B. subtilis*: War weiter gewachsen und hatte Sporangien mit fertigen Sporen gebildet. *B. parvus*: Belag nicht fortgeschritten, bestehend aus kurzen Fäden mit schwacher Bewegung. *B. alvei*: Nicht weiter gewachsen, anscheinend abgestorben.

Nach 17 Tagen:

B. cohaerens: Keinen Fortschritt. *B. alvei*: Ebenso. *B. parvus*: Ebenso. *B. subtilis*: Nur freie Sporen.

B. cohaerens, *B. alvei*, *B. parvus* wurden bei 28° C in den Brutschrank gestellt.

Nach 19 Tagen:

B. alvei erholte sich, Schwärmer in einem dünnen Schleier, Stäbchen mit wenig Volutin. *B. cohaerens* und *parvus* bildeten auch jetzt keine Sporangien und wuchsen auch nicht in bemerkbarem Maße.

Nach 24 Tagen:

B. cohaerens: Hatten noch keine Sporangien gebildet. *B. alvei* zeigte wie vorher einen dünnen Schleier als Belag, welcher aus Stäbchen mit einzelnen Volutintropfen bestand. Sporenbildung unterblieb.

Es waren danach durch viertägiges Verweilen in einer Sauerstoffkonzentration von 6314 mg *B. cohaerens*, *B. parvus*, *B. alvei* so stark geschädigt, daß sie auch in der Luft keine Sporen mehr bilden konnten. *B. subtilis* war wenig durch den Sauerstoff geschädigt worden.

Untersuchung der 8 Tage dem Sauerstoff von der Konzentration 6314 mg ausgesetzten Kulturen:

Keine Species zeigte bei der Untersuchung einen Fortschritt gegen den Zustand, welcher nach 4 Tagen vorgefunden wurde. Die Kulturen wurden weiter in Luft stehen gelassen und zeigten dann:

Nach 13 Tagen:

B. cohaerens makroskopisch gute Entwicklung, der Belag bestand aus langen Fäden mit normaler Glykogenspeicherung. *B. parvus*:

Dünner Belag aus Schwärmern. *B. subtilis*: Geringer häutiger Belag aus Fäden mit normaler Glykogenspeicherung. *B. alvei* hatte sich nicht weiter entwickelt.

Nach 17 Tagen:

B. cohaerens hatte sich makroskopisch etwas besser entwickelt, der Belag bestand aus Fäden mit normaler Glykogenspeicherung. *B. parvus* wie nach 13 Tagen. *B. subtilis*, *B. alvei* wie nach 13 Tagen.

Die Kulturen wurden in den Brutschrank bei 28° C gebracht.

Nach 19 Tagen:

B. alvei erholte sich nicht. *B. cohaerens*, *B. subtilis*, *B. parvus* wie nach 19 Tagen.

Nach 24 Tagen:

Keine Species zeigte irgendwelchen Fortschritt. *B. alvei* wuchs nicht weiter.

Nach 8-tägiger Einwirkung der Sauerstoffkonzentration von 6314 mg schienen die Oidien von *B. alvei* abgetötet zu sein. *B. subtilis* und *B. parvus* konnten sich in Luft nicht mehr weiter entwickeln, während *B. cohaerens* weniger geschädigt erschien. Auch *B. subtilis* konnte jetzt keine Sporen mehr bilden.

Versuch XXIII.

Verhalten der Oidien und Bestimmung der Tötungszeit bei der inframinimalen Konzentration von 0,10 mg Sauerstoff im Liter.

Als Ausgangsmaterial diente gut entwickeltes Oidienmaterial von *Bacillus tumescens*. Dasselbe wurde mehrmals umgeimpft, so daß die Kulturen nur Oidien mit guter Fettspeicherung zeigten. Die Kolonien bildeten kleine isolierte Knöpfchen auf der Agarfläche. Vier derartige Kulturröhrchen wurden in das Kulturvakuum gebracht und dasselbe auf 14 mm Quecksilberdruck ausgepumpt. (Konzentration des Sauerstoffes 0,10 mg im Liter bei 17,5° C.)

Untersuchung des Kulturvakuum nach 24 Tagen:

Makroskopisch und mikroskopisch war keine Veränderung eingetreten.

Ein Röhrchen (a) wurde herausgenommen und unter normalem Druck in Luft stehen gelassen. Von dieser Kultur wurde auf ein Agarröhrchen (b) eine Oese übergeimpft und zu dem vorigen gestellt. Die Untersuchung dieser beiden Röhrchen nach 4 Tagen ergab keine Veränderung. Dann wurden sie in den Brutschrank bei 28° C gestellt. Nach weiteren 24 Tagen war bei dem Röhrchen a keine Veränderung eingetreten, das Röhrchen b (abgeimpft vom vorhergehenden) zeigte Involutionsformen mit starker Fettspeicherung, nach wiederum 24 Tagen war die Kultur a unverändert, die abgeimpfte Kultur b hatte Sporen gebildet.

Untersuchung des 2. Röhrchens des Kulturvakuum nach 48 Tagen:

Makroskopisch und mikroskopisch in demselben Zustand wie es in das Kulturvakuum gebracht wurde. Auch von diesem wurde eine Oese auf ein Agarröhrchen geimpft und beide Kulturen bei 28° C in den Brutschrank gestellt.

Die Kulturen wurden wiederholte Male untersucht, jedoch konnte ein Fortschreiten des Wachstums nie konstatiert werden. Nach weiteren 36 Tagen wurde die Untersuchung beendet.

Das dritte und vierte Röhrchen des Kulturvakuum wurde in gleicher Weise untersucht, das Ergebnis war ebenfalls ein negatives.

Die wichtigsten Resultate der Versuche.
Sporenekeimung.

Bakterienart	Versuch No.:											Gehalt an Sauerstoff in mg im Liter:											Mit verdünnter Luft im Kulturvakuum		Mit verdünnter Luft in der Glasglocke					Mit Gasgemischen		Mit reinem Sauerstoff		Mit komprimierter Luft		Mit komprimiertem Sauerstoff																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	276	537	801	1061	1336	2163	3002	4317	5024	5687	6314																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Bacillus lactis	0	0	0	0	0	—	1	1,2	1,1	1,3	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	

Wachstum.

Versuch No.: Gehalt an Sauerstoff mg im Liter:	Mit verdünnter Luft im Kulturvakuum						Mit verdünnter Luft in der Glaslocke					Mit Luft		Mit Gasgemischen		Mit reinem Sauer- stoff		Mit komprimierter Luft		Mit komprimiertem Sauer- stoff	
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI
	1,3	3	4,3	6,8	9,44	11,3	20	50	70	130	200	537	801	1061	1336	2163	3002	4317	5024	5687	6314
Bakterienart																					
Bacillus lactis	0	0	0	0	0	—	1	1	1,3	1,2	1,2	3,5	2	2	2,5	0	0	0	0	0	0
Ellenbachensis	0	0	0	0	1,2	—	1	1	1,2	1,2	1,3	1	2	1,5	3,5	0	0	0	0	0	0
silvaticus	0	0	0	0	1,5	1,6	1,4	1,6	1,3	1,3	1,3	1	2	1,3	2,5	2	0	0	0	0	0
tumescens	0	0	0	0	4	1,4	1,8	1,6	1,1	1,1	1,1	1	2	2	3,5	0	0	0	0	0	0
pumilus	0	0	0	5	0	1,6	1,8	1,6	1,6	1,6	1,7	0,8	2	2,3	1,4	0	0	0	0	0	0
megatherium	0	0	7	1,8	1,5	1,4	1	1	1,6	1,1	1,4	1	2	2	2,5	4	0	0	0	0	0
carotarum	0	0	0	2,5	4	1,4	1	1,6	1,5	1,3	1,3	1	2	1,7	1,4	0	0	0	0	0	0
ruminatus	0	0	0	2,5	3	1,4	1	1	1,4	1,1	1,2	1	2	1,5	3,5	0	0	0	0	0	0
petasites	0	0	0	3	1,5	—	0,8	1	0,6	0,8	0	1	2	1,3	0	0	0	0	0	0	0
fusiformis	0	0	0	4,5	2,5	1,6	1,4	1	1,5	1	1,1	1	2	1,5	3,5	0	0	0	0	0	0
graveolens	0	0	0	1,8	2	—	1	1	1,5	0,6	1,1	1	2	2	3	0	0	0	0	0	0
cohaerens	0	0	7	1,8	2	—	1	1	1	1	1,2	1	2	2	2,5	3,5	0	0	0	0	0
tares	0	0	5,5	3	1,5	—	1,3	1,3	2,1	1,5	1,3	0,7	2	2	1,8	2	0	0	0	0	0
subtilis	0	0	3,7	3	1,2	—	1,6	1,6	2	1	1,3	1	2	1,5	2,5	3,5	0	0	0	0	0
robur	0	0	3,7	1,5	1,5	—	1	1	1	1	1,3	1	2	2	2,5	2	0	0	0	0	0
mycoides	0	0	3	3	2,5	—	1	1	0,8	0,8	0	1	2	2,5	3	0	3,8	0	0	0	0
lacticola	0	0	1,6	3	1,5	—	1,4	1	1,3	1,2	1,2	3,5	2	2,5	2,5	0	0	0	3,3	0	0
parvus	0	3	3,3	1,6	1,5	1,9	0,8	1,1	1,4	1,4	1,1	2,5	2	1,5	3	2	0	0	2,5	0	0
asterosporus	0	2	1,1	1,8	1,5	—	1,3	1,1	0,8	0,8	0,7	1,3	2	1,3	2,5	3,5	0	0	0	0	0
sphaericus	0	2,7	1,6	1	1,5	—	1	1,3	1,2	1,2	1,3	1	2	1,7	3	0	0	0	0	0	0
alvei	0	2,3	2,3	1,4	1	—	1,1	1,1	1,2	1,2	1,3	1,8	2	1,2	0	3,5	0	0	0	0	0
simplex	0	0	0	4,5	5,7	1,6	1	1	1,5	1	1,1	1	2	2	3,5	3,5	0	0	0	0	0

Sporenbildung.

		Versuch No.:		Gehalt an Sauerstoff in mg im Liter:		Mit verdünnter Luft im Kulturvakuum		Mit verdünnter Luft in der Glasglocke		mit Luft		Mit Gasgemischen		Mit reinem Sauerstoff		Mit komprimierter Luft		Mit komprimiertem Sauerstoff					
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	
		1,3	3	4,3	6,8	9,44	11,3	20	50	70	130	200	276	537	801	1061	1336	2163	3002	4317	5024	5687	6314
Bakterienart																							
Bacillus lactis		0	0	0	0	0	—	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ellenbachensis		0	0	0	0	0	—	1,2	1,3	1,4	1,4	1,1	1	0	1,3	1,7	2	0	0	0	0	0	0
silvaticus		0	0	0	0	0	—	1,2	1,3	1,3	1	1,1	1	1	2	1,2	1,6	3	0	0	0	0	0
tumescens		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,2	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
pumilis		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,3	1,2	1	1,2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
megatherium		0	0	0	0	0	1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1	1,6	1,3	1,3	1,2	0	0	0	0	0	0
carotarium		0	0	0	0	0	1,1	1,4	1,2	1,6	1,4	1,2	1	1	1,3	1,5	2	0	0	0	0	0	0
ruminatus		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,1	1	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0
petasites		0	0	0	0	0	0	1,2	1,3	1,2	1,1	1,1	1	1	1,7	0	0	0	0	0	0	0	0
fusiformis		0	0	0	0	1,3	0	1	1	1,2	1,4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
graveolens		0	0	0	0	0	—	1,4	1,1	1,2	1,2	1,1	1	1,3	1,1	2	1,8	0	0	0	0	0	0
cohaerens		0	0	0	0	1,7	0	1,3	1	1,4	0,9	1,2	1	1,2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
terres		0	0	0	0	1,3	—	1	1	1,6	1,4	1,3	1	1,2	2	1,1	0	0	0	0	0	0	0
subtilis		0	0	2,1	1,6	1,3	—	1,1	1	1,5	1,3	1	1	0	1,3	1,1	1,8	0	0	0	0	0	0
robur		0	0	0	0	1,9	—	1,2	1,3	1,2	1,3	1,2	1	1	1,1	1,6	2	0	0	0	0	0	0
mycoides		0	0	0	0	1,6	—	1,2	1,3	1,2	1,2	0	1	0	1,3	2	1,6	0	0	0	0	0	0
lacticola		0	0	0	0	0	—	1,4	1,3	1,4	1,4	1,2	1	1,2	0	2	2	0	0	0	0	0	0
parvus		0	0	0	0	1,7	0	1,2	1,2	0	0	1,2	1	1,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
asterosporus		0	0	1,6	1,7	1,5	—	1,2	1,2	1,4	1,4	1,2	1	0	1,3	2	0	0	0	0	0	0	0
sphaericus		0	0	2,6	1	1,3	—	1,2	1,3	1,1	1,1	1,3	1	0	1,3	0	1,3	0	0	0	0	0	0
alvei		0	2,2	0	1,2	0	—	0	0	0	0	1,1	1	0,9	0	1,7	0	0	0	0	0	0	0
simplex		0	0	0	0	1,5	—	1,4	1,3	1,4	1,4	1,1	1	1,2	0	1,7	0	0	0	0	0	0	0

Versuch No.:
Gehalt an Sauerstoff in
mg im Liter:

Bakterienart

Bacillus lactis
" Ellenbachensis
" silvaticus
" tumescens
" pumilis
" megatherium
" carotarium
" ruminatus
" petasites
" fusiformis
" graveolens
" cohaerens
" teres
" subtilis
" robur
" mycoides
" lacticola
" parvus
" asterosporus
" sphaericus
" alvei
" simplex

Der Versuch zeigte, daß diese Sauerstoffkonzentration nach 24 Tagen noch nicht tödend wirkt, nach weiteren 24 Tagen waren die Kulturen aber abgestorben.

In den vorstehenden drei Tabellen sind die Resultate der Versuche zusammengefaßt worden und zwar gesondert für Sporenkeimung, Sporenbildung und Oidienwachstum.

Die Zahlen der Tabellen, welche zwischen den Minima und Maxima liegen, haben nur eine beschränkte Genauigkeit, geben aber doch ein annäherndes Bild für die Lage des Optimums und das Verhalten der Species bei den verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen. Die Fehlerquellen, die bei der Bestimmung des Optimums in Betracht kommen, sind die nicht absolute Gleichheit des Nährbodens, die durchschnittlich nicht ganz gleichmäßige Temperatur, die Tatsache, daß die Kulturen nur ungefähr alle 2 Tage untersucht wurden.

Aus den Tabellen ergibt sich zuerst, daß die Kardinalpunkte für die Sauerstoffkonzentrationen der verschiedenen Species, welche in Luft gut gedeihen, sehr verschieden liegen und zwar z. B. für die Sporenkeimung annähernd folgendermaßen.

Ich setze für diese Tabelle die Sauerstoffkonzentration der Luft = 1, damit die Zahlen biologisch leichter verständlich werden.

Sporenkeimung (Sauerstoffgehalt der Luft = 1 gesetzt).

		Minimum		Optimum	Maximum
Bacillus	lactis	zwischen	0,04 und 0,07	1 und 2	5 und 8
"	Ellenbachensis	"	0,02 " 0,03	1 " 2	8 " 11
"	silvaticus	"	0,02 " 0,03	1 " 2	11 " 16
"	tumescens	"	0,02 " 0,03	1 " 2	8 " 11
"	pumilus	"	0,015 " 0,02	1 näher 2	5 " 8
"	megatherium	"	0,01 " 0,015	1 und 2	8 " 11
"	carotarum	"	0,015 " 0,02	1 " 2	8 " 11
"	ruminatus	"	0,015 " 0,02	1 " 2	11 " 16
"	petasites	"	0,015 " 0,03	1 " 2	16 " 18
"	fusiformis	"	0,015 " 0,02	ungefähr 0,25	4 " 5
"	graveolens	"	0,015 " 0,02	1 und 2	8 " 11
"	cohaerens	"	0,01 " 0,015	vielleicht bei 0,5	8 " 11
"	teres	"	0,01 " 0,015	1 und 2	8 " 11
"	subtilis	"	0,01 " 0,015	1 näher 2	18 " 21
"	robur	"	0,01 " 0,015	0,25 und 0,5	11 " 16
"	mycoides	"	0,01 " 0,015	0,25 " 0,5	5 " 8
"	lacticola	"	0,01 " 0,015	1 " 2	5 " 8
"	parvus	"	0,005 " 0,01	1 " 2	21 " 23
"	asterosporus	"	0,005 " 0,01	0,25 " 0,5	18 " 21
"	sphaericus	"	0,005 " 0,01	1 " 2	8 " 11
"	alvei	"	0,005 " 0,01	1	4 " 5
"	simplex	"	0,02 " 0,03	1	8 " 11
In 4 Fällen liegt das Minimum zwischen 0,005 und 0,01					
"	7	"	"	0,01	0,015
"	6	"	"	0,015	0,02
"	4	"	"	0,02	0,03
"	1 Fall	"	"	0,04	0,07

Das heißt also, die in Luft gut gedeihenden Formen können teilweise noch keimen bei einer Sauerstoffkonzentration, welche nur $\frac{1}{100}$ der Sauerstoffkonzentration der Luft beträgt, ja noch etwas weniger wie dieses. Bac. lactis braucht auch nur ungefähr 0,05 der Sauerstoffkonzentration der Luft zur Keimung. Eigenartig ist die Erscheinung, daß das Optimum der meisten Formen etwas über der Luftkonzentration zu liegen scheint. Vielleicht zwischen 1 und 2. Herr Prof. Meyer wird die Frage nochmals untersuchen lassen, vorzüglich für pumilus

und subtilis, für die in der Tat die Konzentration 2 günstiger zu sein scheint als 1. Daneben finden wir Species wie *B. fusiformis*, *B. cohaerens*, *B. robur*, *B. asterosporus*, *B. mycoides*, welche anscheinend ein relativ tief liegendes Optimum besitzen, ungefähr zwischen 0,25 und 0,5 liegend.

Herr Prof. Meyer macht auch auf eine Erscheinung aufmerksam, welche sich hier wie bei den Optima der Temperatur zeigt, daß nämlich die verschiedenen Species eine verschiedene „Bonaltweite“, wie er es nennen möchte, haben. So z. B. wächst anscheinend *B. Ellenbachensis* zwischen 20 und 537 mg (0,07 und 2) bei allen Konzentrationen gut, also wohl fast optimal, wenigstens für praktische Zwecke noch recht gut, während z. B. *B. sphaericus* nur eine enge Bonaltweite, die ungefähr von 1 bis 2 reicht, besitzt.

Für *B. Ellenbachensis* und *sphaericus* sieht man das auch aus der Tabelle über das Wachstum und auch in der Tabelle für Sporenbildung, während die Bonaltweite der Sporenbildung für *B. sphaericus* relativ groß zu sein scheint. Das Maximum der Sporenkeimung liegt ebenfalls verschieden, bei *B. alvei* und *B. fusiformis* liegt es ungefähr bei einer 4,5mal größeren Konzentration als der Sauerstoffkonzentration der Luft, 4 Species haben das Maximum zwischen 5 und 8, 9 Species zwischen 8 und 11, 3 zwischen 11 und 16, *B. petasites* zwischen 16 und 18, *B. subtilis* und *B. asterosporus* zwischen 18 und 21, *B. parvus* zwischen 21 und 23. Es vermag also *Bacillus mycoides* nur noch zwischen 1336 und 2163 mg zu keimen, *B. parvus* noch zwischen 5687 und 6314 mg (21 und 23). Das letztere ist in der Tat eine auffallende Erscheinung, wenn man bedenkt, daß für *B. parvus* das Optimum ungefähr zwischen 70 und 200 mg liegt.

Bacillus parvus zeigt auch die größte „Latitude“¹⁾ der Species. Die Latituden der Species sind in der Tat ungemein verschieden. Während *B. parvus* zwischen 3 mg bis 5687 mg (0,01 bis 20,6) Sauerstoff im Liter zur Keimung verwenden kann, keimte *B. lactis* nur in Sauerstoffkonzentrationen, die zwischen 20 mg und 1336 mg (0,07 und 5) liegen.

Herr Prof. Meyer macht darauf aufmerksam, daß nicht etwa ein hohes Minimum immer einem hohen Maximum entspricht und umgekehrt.

	Minimum	Maximum
<i>Bacillus lactis</i>	20	1336
„ <i>lacticola</i>	4,3	1336
„ <i>fusiformis</i>	6,8	1061
„ <i>petasites</i>	6,8	5024

Es sei also nicht so, daß die Species solche mit höherem oder niederem Sauerstoffbedarfe im allgemeinen seien; es sei auch nicht so aufzufassen, als seien die Species alle gegen tiefe und gegen hohe Sauerstoffspannungen gleichzeitig gleichartig empfindlich.

Auffallend seien allerdings Species, wie:

	Sporenkeimung	
	Minimum	Maximum
<i>Bacillus parvus</i>	3	5687
„ <i>asterosporus</i>	3	5024

aber es gäbe doch auch solche, welche zeigten, daß die Empfindlichkeit gegen niedere mit der Empfindlichkeit gegen hohe Konzentrationen nicht immer verbunden sei, so z. B.

1) Herr Prof. Meyer bezeichnet mit „Latitude“ kurz das Intervall zwischen Minimum und Maximum.

	Sporenkeimung	
	Minimum	Maximum
<i>Bacillus mycoides</i>	4,3	1336
„ <i>alvei</i>	3	1061

Chudjakow nahm an, daß einer niederen unteren auch eine niedrige obere Grenze entsprechen müsse. Porodko widerspreche dem, habe jedoch nicht das Recht dazu, da seine Bestimmung der Minima wohl unrichtig seien.

Die Lage der Minima und Maxima und Optima seien voneinander unabhängig. Das trat besonders auch hervor bei den Kardinalpunkten für die Sporenbildung. So z. B. in folgenden Fällen, bei denen bei gleichen Optima die Minima und Maxima ganz verschieden liegen:

	Sporenbildung		
	Minima	Optima	Maxima
<i>Bacillus lactis</i>	20	276	zwischen 276 und 537
„ <i>Ellenbachensis</i>	20	276	„ 1336 „ 2163
„ <i>fusiformis</i>	6,8	276	„ 537 „ 801

Porodko (p. 51, Abs. 2) vermutet schon, daß „die obere Grenze“ der optimalen Sauerstoffspannung nicht von der Höhe der Sauerstoffmaxima abzuhängen scheine; durch unsere Versuche ist das in Rede stehende Verhältnis zwischen Optima und Maxima völlig geklärt worden.

Mit Bezug auf das, was wir von weiteren Untersuchungen über die Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für die Bakterienspecies zu erwarten hätten, schließt Herr Prof. Meyer aus den Resultaten, welche wir erhalten haben, das Folgende:

Die hier untersuchten Species sind alle in Luft gefangen und zur Sporenbildung gekommen. Trotzdem sind solche darunter, welche bei 3 mg noch Sporen bilden. Wenn wir nun Species, wie es geschehen soll, Species bei 4 mg Sauerstoffkonzentration fangen und zur Sporenbildung kommen lassen, so werden voraussichtlich solche darunter sein, welche sich in ihren Eigenschaften an *B. fusiformis* (Minimum 6,8, Maximum 537) anschließen und noch ein niedrigeres Minimum und Maximum besitzen als dieser, vielleicht ein Minimum von 0,5 mg, ein Maximum von 100 mg haben würden. Ja, er zweifelt nicht, daß schließlich solche Species auf ähnliche Weise gefunden würden, die das Maximum bei 0,5 mg, das Optimum bei vielleicht 0,05, das Minimum bei 0 mg hätten. Ob es Species gibt, die das Optimum bei 0 mg haben, denen also ein Minimum fehlt, ist nicht bekannt.

Wie es sich z. B. mit den „*Amylobacterarten*“ etc. verhielte, wisse man noch nicht, das müsse noch untersucht werden. Es könne sein, daß nach Feststellung der Kardinalpunkte z. B. das Bild entstünde:

Minimum	noch gutes Wachstum	Optimum	Maximum
fehlt	0 mg	0,15 mg	zwischen 0,2 und 0,3 mg oder ähnlich

oder auch:

Minimum	Optimum	Maximum
fehlt	0 mg	0,15 und 0,2 mg oder ähnlich

Wenn das Optimum auf 0 zu liegen käme, so bedeute das also nur eine starke Verschiebung des Minimum und Optimum nach links. Es läge danach keine Veranlassung vor, wie Rothert (1898) will, diejenigen Formen, für die es keine untere Grenze der Sauerstoffkonzentration gibt, von allen anderen Species zu trennen und allein als Anaëroben zu bezeichnen. Er weist dann auch nebenbei darauf hin, daß nach Liborius' Definition *B. subtilis*, der noch bei 20 mg Sauerstoff und in Luft Sporen bildet, ein fakultativer Anaërobier wäre.

Beantworten wir ferner weiter die Frage: Wie liegen die Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentrationen, bei denen unsere Species die vollständige Entwicklung, also Entwicklung von Spore zu Spore, durchmachen können? Es zeigt sich, daß die Sporenbildung meist ein niedrigeres Maximum als die Sporenkeimung, niemals ein größeres besitzt.

Auch das Minimum der Sporenbildung liegt meist höher, niemals tiefer als das der Sporenkeimung, ebenso verhalten sich die Kardinalpunkte der Sporenbildung zu den des Wachstums. Folglich können wir die Kardinalpunkte für die Sporenbildung als die Kardinalpunkte für die vollständige Entwicklung der Species betrachten.

Vergleichende Tabelle über die 3 Arten von Kardinalpunkten.

(Für Minima und Maxima sind nur die Zahlen angeführt, bei welchen noch die Erscheinung beobachtet wurde, für die Optima eine annähernde Mittelzahl.)

Bakterienart	Sporenkeimung			Wachstum			Sporenbildung		
	Minim.	Optim.	Maxim.	Minim.	Optim.	Maxim.	Minim.	Optim.	Maxim.
<i>Bacillus lactis</i>	20	400	1336	20	276	1336	20	276	276
„ <i>Ellenbachensis</i>	9,4	276	2163	9,4	276	1336	20	276	1336
„ <i>silvaticus</i>	9,4	276	3002	9,4	276	2163	20	400	1336
„ <i>tumescens</i>	9,4	276	2163	9,4	276	2163	130	276	1336
„ <i>pumilus</i>	6,8	400	1336	6,8	400	1336	130	276	801
„ <i>megatherium</i>	4,3	276	2163	4,3	276	2163	11,3	276	1336
„ <i>carotarum</i>	6,8	276	2163	6,8	276	2163	11,3	400	1336
„ <i>ruminatus</i>	6,8	276	5024	6,8	276	2163	130	276	1336
„ <i>petasites</i>	6,8	276	4317	6,8	276	1336	20	276	1336
„ <i>fusiformis</i>	6,8	70	1061	6,8	70	1061	6,8	276	537
„ <i>graveolens</i>	6,8	276	1336	6,8	276	1336	20	276	1336
„ <i>cohaerens</i>	4,3	276	2163	4,3	130	1336	6,8	276	1336
„ <i>teres</i>	4,3	276	5024	4,3	276	2163	9,4	276	1061
„ <i>subtilis</i>	4,3	400	4317	4,3	276	2163	4,3	276	1336
„ <i>robur</i>	4,3	276	3002	4,3	276	2163	9,4	276	1336
„ <i>mycoides</i>	4,3	70	1336	4,3	60	1336	6,8	276	1336
„ <i>lacticola</i>	4,3	276	1336	4,3	276	1336	6,8	276	276
„ <i>parvus</i>	3	276	5687	3	276	5687	11,3	276	1336
„ <i>asterosporus</i>	3	100	5024	3	130	5024	4,3	276	276
„ <i>sphaericus</i>	3	276	2163	3	276	1336	4,3	276	1336
„ <i>alvei</i>	3	276	1061	3	276	2163	3	400	537
„ <i>simplex</i>	6,8	276	2163	6,8	276	2163	11,3	276	1061

Die vergleichende Tabelle zeigt uns auch zuerst weiter für das Wachstum, daß, wie gesagt, die Minima für das Wachstum nicht höher liegen als die für die Keimung, daß dagegen die Maxima für das Wachstum gleich oder tiefer liegen als für die Keimung. So z. B. keimte *Bacillus subtilis* noch bis 5024 mg, wächst aber nur noch bis 2163 mg, *B. petasites* keimt bei 5024 mg, wächst aber nur noch bei 1336 mg. Eine Ausnahme bildet *Bacillus alvei*, doch kann hier immerhin ein zufälliges Ausbleiben des besonders empfindlichen Spaltpilzes vorliegen. Ferner sieht man, daß das Maximum für die Sporenbildung meist bedeutend tiefer liegt als das für die Sporenkeimung und das Wachstum. So z. B.

Maxima.

	Sporenkeimung	Wachstum	Sporenbildung
<i>Bacillus lactis</i>	1336	1336	276
„ <i>silvaticus</i>	3002	2163	1336
„ <i>pumilus</i>	1336	1336	801
„ <i>ruminatus</i>	5024	2163	1336
„ <i>fusiformis</i>	1061	1061	537
„ <i>asterosporus</i>	5024	5024	276

Das Minimum der Sporenbildung liegt meist höher, selten gleich mit dem Minimum der Sporenkeimung und des Wachstums.

	Minima.		
	Sporenkeimung	Wachstum	Sporenbildung
<i>Bacillus tumescens</i>	9,4	9,4	130
„ <i>pumilus</i>	6,3	6,3	130
„ <i>teres</i>	4,3	4,3	9,4
„ <i>parvus</i>	3	3	4,3

Herr Prof. Meyer macht darauf aufmerksam, daß sich hier der Sporenbildungsprozeß wie in vielen anderen Fällen als der empfindlichste der drei Prozesse darstellt, wie es auch aus dem Versuch XXII hervorgeht, bei dem die Sporenbildungsfähigkeit durch die Einwirkung supramaximaler Sauerstoffkonzentration unterdrückt wurde. Er weist darauf hin, daß es nicht unwahrscheinlich sei, daß sehr viele der asporogenen Species, welche wir bei der Züchtung aus natürlichen Substraten auffinden, durch die Wirkung supramaximaler oder vielleicht auch nur supraoptimaler Sauerstoffspannungen auf die Oidien entstanden sein könnten, so daß es darauf ankäme, diese Species fortgesetzt bei optimaler Sauerstoffspannung zu züchten, wenn man sie sporogen machen wollte.

Herr Prof. Meyer wird derartige Versuche veranlassen.

Wir haben also im allgemeinen:

Minimum für Sporenkeimung	=	Minimum für Wachstum
Minimum für Sporenkeimung und	}	≤ Minimum für Sporenbildung
Minimum für Wachstum		
Maximum für Sporenkeimung	≤	Maximum für Wachstum
Maximum für Sporenkeimung und	}	< Maximum für Sporenbildung
Maximum für Wachstum		

Der Versuch XXII sollte in erster Linie für ein paar Species die Tötungszeit bei einer bestimmten supramaximalen Sauerstoffkonzentration annähernd feststellen. Später wird Herr Prof. Meyer im Laboratorium des Institutes weitere Versuche der Art anstellen lassen. Für *Bacillus alvei* liegt bei Zimmertemperatur nach dem Versuche die Tötungszeit bei 6314 mg, auf Dextroseagar zwischen 4—8 Tagen. Die Zeit wäre dann noch genauer zu bestimmen. Ferner mag die Schädigung der Sporenbildung von *Bacillus subtilis* beachtet werden. Nach 4-tägiger Einwirkung der 6314 mg konnte der Spaltpilz noch Sporen bilden, nach 8-tägiger nicht mehr.

Litteratur.

- Arloing, Etudes l'influence chez le chien d'une inoculation de Bacille des Koch très virulente sur le pouvoir agglutinant déterminé par une première inoculation de *Bacilles* atténués. (Compt. rend. soc. biol. 1900. p. 1025.)
- Beijerinck, Ueber die Butylalkoholgärung und das Butylferment. (Verhandlungen der koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam. II Sectie. No. 10. 1893.)
- , Emulsions- und Sedimentfiguren bei beweglichen Bakterien. (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. III. 1897.)
- Bert, P., La pression barométrique. Paris (Masson) 1878. p. 845.
- , Influence de l'air comprimé sur les fermentations. (Compt. rend. de l'Académie des Sciences. T. LXXX. 1875. p. 1579.)
- Bla u, O., Ueber die Temperaturmaxima der Sporenkeimung und der Sporenbildung, sowie die supramaximalen Tötungszeiten der Sporen der Bakterien, auch derjenigen mit hohen Temperaturminima. (Dissert. Marburg 1905 und Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. XV. 1905.)
- Chudjakow, Zur Lehre von der Anaërobie. Teil I. Moskau 1896 (Russisch). Referat von Rotherth. (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. 1898. p. 389.)

- Dude, M., Ueber den Einfluß des Sauerstoffentzuges auf pflanzliche Organismen. (Flora. 1903. p. 205.)
- Fränkel, Einwirkung der Kohlensäure auf die Lebensfähigkeit der Mikroorganismen. (Zeitschr. f. Hygiene. 1889. p. 332.)
- Gottheil, O., Botanische Beschreibung einer Anzahl sporenbildender Bakterien. [Diss., Marburg 1901 und Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. VII. 1901.]
- Gottschlich, Lebensbedingungen der Mikroorganismen. (Flügge, Die Mikroorganismen. 3. Aufl. Bd. I. 1896. p. 127.)
- Großmann und Mayerhausen, Ueber das Leben der Bakterien in Gasen. (Pflügers Archiv. Bd. XV. 1878. p. 245.)
- Jentys, Ueber den Einfluß hoher Sauerstoffpressungen auf das Wachstum der Pflanzen. (Untersuchungen aus dem botan. Institut zu Tübingen. 1888. p. 419.)
- Lehmann, K., Die Wirkung hoher Sauerstoffdrucke auf tierische Gebilde. (Archiv f. Physiologie. 1882. p. 241.)
- Liborius, Beiträge zur Kenntnis des Sauerstoffbedürfnisses der Bakterien. (Zeitschr. f. Hygiene. Bd. I. 1886. p. 113.)
- Matzschita, Physiologische Untersuchungen über die Sporenbildung bei Bakterien. (Zeitschr. f. Hygiene und Bakteriologie. Bd. I. 1904. Heft 1.)
- Melsens, Note sur la vitalité de la levûre de bière. (Compt. rend. T. LXX. 1870. p. 631.)
- Meyer, Arthur, Practicum der botanischen Bakterienkunde. Jena (Fischer) 1903.
- , Studien über die Morphologie und Entwicklungsgeschichte der Bakterien, ausgeführt an *Astasia asterospira* A. M. und *Bacillus tumescens* Zopf. (Flora. Bd. LXXXIV. Ergbd. 1897. p. 185.)
- , Apparat für die Kultur von anaëroben Bakterien und für die Bestimmung der Sauerstoffminima für Keimung, Wachstum und Sporenbildung der Bakterienspecies. (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. XV. 1905. No. 10/11.)
- , Apparat für die Kultur von Bakterien bei hoher Sauerstoffkonzentration, sowie zur Bestimmung der Sauerstoffmaxima der Bakterienspecies und der Tötungszeit bei höherer Sauerstoffkonzentration. (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. XVI. 1906. No. 10/13. p. 386 u. f.)
- Neide, E., Botanische Beschreibung einiger sporenbildender Bakterien. (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. XII. 1904. p. 1 und Dissert. Marburg 1904.)
- Pfeffer, Pflanzenphysiologie. 2. Aufl. Bd. I. p. 535 und 569.
- Porodko, Studien über den Einfluß der Sauerstoffspannung auf pflanzliche Mikroorganismen. (Pringsheims Jahrbücher f. wissenach. Botanik. Jahrg. XLI. Heft 1.)
- Wieler, Die Beeinflussung des Wachsens durch verminderte Partiärpressung des Sauerstoffs. (Untersuchungen aus dem botanischen Institut zu Tübingen. Bd. I. p. 189.)
- Winogradski, Ueber Schwefelbakterien. (Botanische Zeitung. 1887. p. 513—517.)
- , Beiträge zur Morphologie und Physiologie der Bakterien. 1888.
- Wosnessenski, Influence de l'oxygène sous pression augmentée sur la culture du *Bacillus anthracis*. (Compt. rend. T. XCVIII. 1884. p. 314.)

Nachdruck verboten.

Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung.

[Aus dem hygienischen Institute und der Ohrenklinik der Universität Heidelberg.]

Von Dr. med. **Karl Süpfle**, Assistenten am hygienischen Institute.

(Schluß.)

Das so charakteristische Wachstum auf Agar und Blutagar war stets sehr ausgeprägt. Die Eintrocknung der Kolonien begann oft schon am 3. Tage sich bemerkbar zu machen und war gewöhnlich nach Verlauf einer Woche vollendet, so daß schließlich die ganze Kultur unsichtbar geworden war. Nur ein Stamm zeichnete sich durch unerwartet lange Persistenz der Kolonien aus, die noch nach 14 Tagen gut sichtbar waren, ihre Uebertragungsfähigkeit allerdings bereits eingebüßt hatten.

Die Farbe der auf dem Blutagar aufgehenden Kolonien zeigte verschiedene Nuancen des Grün und war bald mehr hell-, bald mehr dunkelgrün. Bei einem Stamme bildete sich auch im Umkreis um die hellgrüne Kolonie ein schmaler Hof von derselben Farbe. Zwei andere Rassen zeigten nach 48 Stunden einen schmalen hämolytischen Saum um die Kolonien.

Das Wachstum in Bouillon erfolgte unter Bildung einer gleichmäßigen homogenen Trübung ohne merklichen Bodensatz. In Milch trat nach 24 Stunden Gerinnung ein.

Die Pathogenität für weiße Mäuse war bei allen Stämmen in gleicher Weise sehr hoch; am Mittag geimpfte Tiere waren regelmäßig am nächsten Morgen eingegangen. In den inneren Organen fanden sich stets in größter Zahl Streptokokken mit besonders schöner Kapsel.

Nach unseren bisherigen Kenntnissen scheint es mir gerechtfertigt, dem *Streptococcus mucosus* innerhalb der Gruppe der nicht lanzettförmigen Streptokokken eine Sonderstellung einzuräumen.

Ein schwer züchtbarer pathogener Kapselstreptococcus.

In einem der untersuchten Fälle von Otitis media — es handelte sich um eine rekurrierende Otitis media, die sich schon über ein Vierteljahr hingeschleppt hatte und erst nach längerer Behandlung vollständig heilte (No. 31) — waren auf der Blutagarmischplatte, außer Staphylokokken und Pseudodiphtheriebacillen, nicht sehr zahlreiche Kolonien einer mir unbekannten Streptokokkenart gewachsen. Im Originalausstrich des Ohreiters fanden sich — neben Pseudodiphtheriebacillen und Kokken — kurze Glieder von Streptokokken, die größtenteils eine deutliche Kapsel aufwiesen.

Die auffallendste Erscheinung war zunächst die, daß auf der gleichzeitig geimpften Glycerinagarplatte keine einzige den auf dem Blutagar gewachsenen Streptokokken analoge Kolonie aufgegangen war; sie wies nur Staphylokokken und Pseudodiphtheriebacillen auf. Auch in der Folge verliefen Uebertragungsversuche auf Agar und Glycerinagar resultatlos.

Die genauere Untersuchung ergab folgendes morphologische und biologische Verhalten: Das mikroskopische Präparat der Reinkultur auf festen Nährböden zeigt runde, in der Regel unbescheidete Kokken, die gewöhnlich in Gliedern von 4—6 Kokken gelagert sind; manchmal, besonders bei Kultur auf Loefflers Serum, ist eine mäßig große Kapsel färbbar. Die Gestalt der Kokken ist rund, nur bisweilen kamen ovalere Formen vor, die aber alle Uebergänge zu oft unförmigen Verquellungszuständen aufwiesen, so daß hier lediglich Involutionsformen vorgelegen haben dürften. Die Kettenbildung tritt besonders ausgesprochen in flüssigen Nährböden auf, es kommen bis zu 20 und mehr Glieder vor; doch herrscht die kurze Kettenform von 4—8 Individuen vor. Die Ketten sind meist gerade und starr, sowie völlig unbeweglich.

Ausstrichpräparate aus dem Tierkörper zeigen eine ausgesprochene Kapselbildung. Einzelglieder, sowie häufig je 2 und 4 Kokken sind von einer sehr deutlichen und relativ umfangreichen Schleimhülle umgeben, die im gefärbten Präparate exquisit hervortritt. Eine besonders dicke Hülle umgibt die Organismen im Peritonealexsudat, wobei sich auch nicht selten lange Ketten finden. Die gebräuchlichen Farbstoffe werden leicht aufgenommen, manchmal fiel die Färbung etwas blaß aus. Nach Gram färbt sich der Organismus gut. Die Kapsel

läßt sich mit Anilinfarben meist gut als schwach gefärbte Hülle darstellen, besonders schöne Bilder gibt Färbung mit Gentianaviolett und nachfolgender ganz kurzer Entfärbung mit schwacher Essigsäure; manchmal ist nur die Schleimhülle als schwach gefärbter runder Fleck sichtbar, während die Kokken selbst nicht scharf hervortreten; bei zu starker Entfärbung wird die Kapsel unsichtbar und nur die Kokken bleiben gefärbt.

Das Wachstum findet langsam und nur bei Brutwärme statt. Auf den gewöhnlichen Nährböden, Agar, Glycerinagar, Traubenzuckeragar, Gelatine, Bouillon gedeiht der Organismus nicht, Wachstum erfolgt nur auf Nährböden mit Serumzusatz. Am besten eignen sich Blutagar und Serumagar; Traubenzuckerzusatz wirkt günstig. Ich benutzte sowohl Menschenblut als auch Kaninchenserum, entweder als Agarmischplatte oder als Zusatz zu Bouillon. Auf Loefflers Serum und auf Milch ist das Wachstum nur ein sehr kümmerliches.

Auf Blutagar entwickeln sich scharf abgegrenzte, zarte, kleine, runde, flache, kaum erhabene, trockene, braune Kolonien, die etwas über Stecknadelkopfgröße erreichen; meist gehen trotz reichlicher Aussaat nur isolierte Kolonien auf, stellenweise bildet sich jedoch eine konfluierende Auflage. Eine makroskopisch sichtbare Hämolyse besteht nicht und entwickelte sich auch während der ganzen Beobachtungszeit niemals.

Auf Kaninchenserum-Traubenzuckeragar zeigen die Kolonien ein etwas üppigeres Aussehen, das an junge Coli-Kolonien erinnert. Die schwach erhabenen Kolonien besitzen einen scharfen Rand; schwache Vergrößerung läßt eine gelblich-graue, allerfeinste Granulierung erkennen, die von der Mitte nach dem Rande zu abnimmt.

Auf Kartoffeln findet kein Wachstum statt. In Milch ist eine geringe Vermehrung zu konstatieren, Koagulation trat bei mehrmaligen Ueberimpfungen nicht ein. Gasbildung wurde nicht beobachtet. Anaërob schien der Organismus nicht zu gedeihen.

Die Lebensdauer der Kulturen ist eine sehr beschränkte, nach 3—4 Tagen bestand gewöhnlich keine Uebertragungsmöglichkeit mehr und nach 2 Wochen ging der Stamm trotz zuletzt täglich erfolgender Ueberimpfung überhaupt ein. Dagegen ist die Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknen eine viel größere. An Seidenfäden angetrocknetes Blut von Tieren, die der Infektion mit dem Streptococcus erlegen waren, tötete noch nach 4-wöchentlichem Aufbewahren in eingeschmolzenen Glasröhren eine weiße Maus in unveränderter Virulenz mit Auftreten zahlreichster Kapselstreptokokken in den inneren Organen; Kulturen jedoch aus diesem Tier waren nicht mehr zu gewinnen.

Der Organismus ist pathogen für weiße Mäuse, und zwar sowohl bei subkutaner wie intraperitonealer Infektion. Der Tod trat regelmäßig nach 2—3 Tagen unter septischen Erscheinungen ein. Die Bauchhöhle enthält ein trübes, fadenziehendes Exsudat, in dem die Streptokokken eine besonders umfangreiche Schleimhülle aufweisen. In allen inneren Organen finden sich Unmengen von Kapselstreptokokken.

Diesem schwer züchtbaren pathogenen Kapselstreptococcus einen eigenen Namen zu geben, unterlasse ich absichtlich. Ist man doch in neuerer Zeit — und meiner Meinung nach mit Recht — bestrebt, nicht auf Grund kleiner Unterschiede neue Species zu begründen, sondern möglichst neu beobachtete Arten den bekannten anzugliedern.

Nach den vorhergehenden Erörterungen glaube ich den beschriebenen Organismus dem *Streptococcus mucosus* angliedern zu sollen. Mit diesem stimmt er in verschiedenen wesentlichen Punkten überein, weicht aber durch seine schwere Züchtbarkeit und fehlende schleimige Beschaffenheit der Kolonien von dem typischen *Mucosus* ab.

Streptococcus lanceolatus.

Zur Diagnose und Züchtung der Pneumokokken war der Blutagar von ganz besonderem Wert. In manchen Fällen waren auf dem Glycerinagar nur wenige Kolonien aufgegangen, während der Blutagar stets eine reiche Zahl Keime zur Entwicklung brachte. Auf diese Weise gelang mir die Züchtung der Pneumokokken in 8 Fällen, in denen jeweils schon im Eiterausstrich Lanzettform und Kapsel den *Streptococcus lanceolatus* erwarten ließen.

Das Verhalten auf Blutagar entsprach den Angaben, die Schottmüller darüber gemacht hat. Die auf Blutagar gewachsenen Pneumokokken hatten in der Regel eine viel ausgesprochenere Lanzettform als der gleichzeitig auf Glycerinagar gezüchtete Stamm. Einer der beobachteten Pneumokokken besaß geringe hämolytische Kraft: seine Kolonien wiesen nach 48 Stunden einen schmalen hämolytischen Saum auf. Die Gelatine wurde von keinem Stamm verflüssigt.

Die Virulenz für weiße Mäuse war bei 7 Stämmen eine sehr hohe, der Tod trat 9—19 Stunden nach der Injektion ein; ein Stamm besaß geringere Pathogenität, ihm erlag das Tier erst nach 3mal 24 Stunden; ein Stamm erwies sich als avirulent. Ausstriche aus den inneren Organen der eingegangenen Tiere zeigten in allen Fällen eine sehr starke Vermehrung der Pneumokokken, die stets exquisite Lanzettform und deutliche Kapsel besaßen.

Meine Beobachtungen stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Ergebnissen vieler Untersucher von Ohreiterungen; danach sollten sich die Pneumokokken stets in einem sehr abgeschwächten Zustande im Ohre finden. Dieses Verhalten galt als bakteriologische Begründung der Anschauung, die Pneumokokkenotitiden seien von Natur aus gutartig. Einen solchen Virulenzmangel konnte ich für die Pneumokokken nur als Ausnahme feststellen, weitaus die Mehrzahl meiner Stämme zeichnete sich durch ganz bedeutende Virulenz aus. Und in dem einen Falle von Nichtpathogenität (No. 39) wurde aus dem Warzenfortsatz desselben Patienten ein vollvirulenter Pneumokokkenstamm gezüchtet, so daß es sich hier einfach um die bekannte Avirulenz von Stämmen aus alten Eiterherden [A. Kindborg¹⁾] handelt, besonders in Konkurrenz mit anderen Arten, im vorliegenden Falle mit *Streptococcus pyogenes*. Eine solche Erscheinung ist aber nicht das Merkmal einer besonderen Gutartigkeit des betreffenden Pneumokokkenstammes, sondern die selbstverständliche Folge des allmählichen Absterbens überhaupt aller empfindlichen Organismen unter den ungünstigen Lebensbedingungen einer langdauernden Eiterung.

Micrococcus pyogenes.

Wie bei den Streptokokken, hat man auch bei den Staphylokokken zwischen menschenpathogenen und saprophytischen Arten unterscheiden wollen. Mit Hilfe der Agglutination ist aber

1) Kindborg, A., Die Pneumokokken. (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. LI. 1905. p. 197.)

eine solche Differenzierung nach den neueren Untersuchungen jedenfalls in vielen Fällen nicht möglich. Ob die Hämolyisinbildung den Wert eines artunterscheidenden Merkmales besitzt, darüber herrscht noch keine Uebereinstimmung.

Eine solche Methode einer Artunterscheidung wäre gerade für die Bakteriologie der Otitis media sehr willkommen: die so viel diskutierte Frage, ob den bei Mittelohrentzündungen bald in Reinkultur, bald als Begleiter von Streptokokken oder Pneumokokken gefundenen Staphylokokken eine ätiologische Bedeutung zukommt oder nicht, wäre mit einem Schlage beantwortet. Ich habe daher die verschiedenen Staphylokokkenstämme, die ich im Laufe der Untersuchungen sowohl aus dem Sekret der Otitiden als aus dem normalen Gehörgange gesunder Personen züchtete, auf ihre Hämolyisinbildung untersucht.

Zur Beobachtung der hämolytischen Eigenschaften der Staphylokokken benutzte ich nicht das gewöhnlich geübte Verfahren nach Neisser und Wechsberg, sondern bediente mich auch zu diesem Zwecke der bequemen Blutagarmischplatten, in der Weise, daß ich in Anlehnung der von Eijkman¹⁾ modifizierten Beijerinckschen Methode jeweils zu 10 ccm verflüssigten und auf 42° abgekühlten Agars 2 ccm steriles Menschenblut hinzufügte und auf der Oberfläche der erstarrten Blutplatte Strichkulturen anlegte. Die Wirkung der Hämolyse zeigte sich dann durch Bildung eines hellen Hofes, der je nach der Intensität der Resorption des Hämoglobins als schmäleres oder breiteres Band die Strichkultur umgibt. Die Hämolyse war, wenn überhaupt, in der Regel schon nach 24 Stunden sehr deutlich sichtbar und erreichte am 2. und 3. Tage meist noch einen größeren Umfang; ausnahmsweise trat die Hämolyse erst nach 48 Stunden in die Erscheinung.

Auf diese Weise prüfte ich sämtliche Staphylokokkenstämme. Um die Hämolyisinbildung im Vergleich zu anderen Eigenschaften der Staphylokokken darzustellen, habe ich in folgender Tabelle neben der Hämolyse jeweils Farbe, Gelatineverflüssigung und Tierpathogenität des betreffenden Staphylokokkenstammes angegeben, dessen Herkunft durch Verweis auf die Nummern der Fälle in den Tabellen 1—7 bezeichnet wird; eine Rubrik besagt außerdem, ob der Stamm in Reinkultur oder in Gesellschaft mit anderen Mikroorganismen angetroffen wurde (s. Tabelle 8).

Die Tabelle enthält nur Staphylokokkenstämme, die bei akuter Mittelohrentzündung gezüchtet wurden; außerdem prüfte ich in derselben Weise noch 20 Staphylokokken, die aus dem normalen äußeren Gehörgang von Gesunden stammten. Die verschiedenen so untersuchten Staphylokokkenstämme zeigten weitgehende Schwankungen in ihrer hämolytischen Kraft. Es ergibt sich aus der Tabelle, daß zwischen der Pathogenität für den Menschen oder für die Maus, zwischen der Farbstoffbildung, Stärke der Gelatineverflüssigung einerseits und der Hämolyisinbildung andererseits keine gesetzmäßigen Beziehungen aufgestellt werden können: ein Stamm aus Ohreiter zeigte keine Hämolyse, während umgekehrt eine große Reihe von Stämmen aus dem gesunden äußeren Gehörgange diese Fähigkeit besaß.

Nach dem Ausfall dieser Untersuchungen schließe ich mich der

1) Eijkman, Ueber Enzyme bei Bakterien und Schimmelpilzen. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXIX. p. 845.)

Tabelle 8.
Hämolysinbildung der Staphylokokken.

No. in Ta- bellen 1—7	Das Sekret enthielt außer Staphylokokken	Farbe des Staphylo- kokken- stammes	Gelatine- verflüssigung	Pathogenität für Mäuse	Hämolysse auf Blutagar
42	(Reinkultur)	Aureus	stark	+ 15 Stunden	mäßig stark
40	(Reinkultur)	"	sehr stark	+ 50 Stunden	erst nach 48 Stunden schwach
41	Pseudodiphtheriebacillen	"	stark	+ < 19 Stdn.	schwach
24	Streptococcus pyogenes	"	"	+ 24 Stunden	stark
25	Streptococcus pyogenes	"	"	+ 30 Stunden	"
54	Streptococcus pyogenes, Pseudodiphtheriebacillen	"	mäßig stark	+ 50 Stunden	"
14b	Streptococcus pyogenes	"	schwach	θ	"
30	Streptococcus mucosus	"	sehr stark	+ 6 Stunden	"
31	Schwer züchtbarer, dem Streptococcus mucosus nahestehender Kapsel- streptococcus. Pseudo- diphtheriebacillen	"	mäßig stark	+ 16 Stunden	"
38	Streptococcus lanceolatus, Sarcina flava	"	sehr stark	+ am 4. Tage	keine
23	Streptococcus pyogenes, Pseudodiphtheriebacillen	Citrus	stark	+ 24 Stunden	sehr stark
22	Streptococcus pyogenes	Albus	mäßig stark	+ am 4. Tage	stark
43	Micrococcus candicans	"	" "	θ	schwach

Anschauung derjenigen Autoren an, die einen Zusammenhang zwischen Hämolysinbildung und Pathogenität der Staphylokokken nicht finden können. Danach handelt es sich bei der blutlösenden Fähigkeit der Staphylokokken um eine Eigenschaft, die ebenso eine variable Größe ist wie die Farbstoffbildung, Gelatineverflüssigung, Tierpathogenität etc., ohne daß einem dieser Merkmale allein eine artunterscheidende Bedeutung zukäme.

In derselben Weise wie die Hämolysinbildung schwankten bei den untersuchten Staphylokokken die übrigen Leistungen. Am häufigsten fand ich die goldgelbe Varietät, verschiedentlich die weiße, ein einziges Mal die zitronenfarbige. Die Farbstoffbildung der Aurei trat bald sehr stark und sehr rasch in die Erscheinung, bald war die Intensität der Färbung auffallend schwach und ging erst nach tagelangem Stehen von schmutziggrau zu gelb und schließlich dunkelgelb über.

Die Gelatineverflüssigung trat bei einigen Stämmen äußerst rapid ein, bei anderen wieder, besonders den weißen Stämmen, verlief sie langsamer und mit geringerer Intensität. Auch in der Pathogenität für die weiße Maus zeigten sich große Verschiedenheiten; manche Stämme ermangelten jeglicher Virulenz.

Irgend ein gesetzmäßiger Unterschied war namentlich auch zwischen den als Reinkultur aufgegangenen Staphylokokken und den als Begleiter von Streptokokken und Pneumokokken gezüchteten nicht zu konstatieren.

Corynebacterium pseudodiphtheriticum.

Die Pseudodiphtheriebacillen haben im Ohreiter bis jetzt keine größere Beachtung gefunden; ihr Vorkommen wird erwähnt von De Si-

moni¹⁾, Rist²⁾, Schilling³⁾, Leutert⁴⁾ u. a. Dieser fast ubiquitäre Organismus, den ich schon als ziemlich häufigen Bewohner des normalen äußeren Gehörganges, namentlich des cerumenreichen, besprochen habe, ist so ziemlich überall, wo man nach ihm suchte, gefunden worden. Namentlich in der Nase finden sich sowohl im gesunden wie im kranken Zustande stets Pseudodiphtheriebacillen, wie R. O. Neumann⁵⁾ an einem sehr ausgedehnten Materiale nachweisen konnte.

Ich fand bei den Ohreiteruntersuchungen in ca. 20 Proz. der Fälle Pseudodiphtheriebacillen vor, und zwar die üppigere Form in allen Abstufungen und zartere. Die Zahl der aufgegangenen Kolonien blieb in der Regel weit hinter der der gleichzeitig gewachsenen Kettenkokken oder Staphylokokken zurück, war jedoch stets eine solche, daß das Vorhandensein der Pseudodiphtheriebacillen unmöglich übersehen werden konnte. Meist fanden sie sich auch im Ausstrichpräparate des Eiters, nicht selten sogar in relativ großer Menge. In einzelnen Fällen war die Zahl der Pseudodiphtheriekolonien auf den Platten gleichgroß, ja ausnahmsweise größer als die der übrigen gewachsenen Organismen. Hier dürfte man mit Sicherheit annehmen, daß die Pseudodiphtheriebacillen sich im Mittelohrsekret befanden, in das sie von dem Nasenrachenraum durch die Tuba Eustachii gelangt waren. Für andere Fälle besteht auch die Möglichkeit einer Verunreinigung vom äußeren Gehörgange aus.

Die Mehrzahl der gezüchteten Pseudodiphtheriebacillen entsprach in ihrem Verhalten dem *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, nur einige wenige erwiesen sich als Xerose. Ein Stamm, der sonst alle Eigenschaften der üppigen Form der Pseudodiphtheriebacillen aufwies und auch Verzweigungen besaß, zeigte ockerfarbene Pigmentbildung auf allen Nährböden. Chromogene Pseudodiphtheriebacillen sind schon mehrmals gezüchtet worden, namentlich solche, die einen gelben oder roten Farbstoff produzieren, so von Lehmann und Neumann, De Simoni u. a.

Neben typischen Fällen, bei denen alle morphologischen und biologischen Merkmale einschließlich der Avirulenz für Meerschweinchen die Diagnose auf Pseudodiphtheriebacillen mit Leichtigkeit stellen ließen, beobachtete ich Organismen, deren verschiedene Eigenschaften teils mehr in das Schema der echten Diphtherie, teils mehr zur Pseudodiphtherie paßten. So züchtete ich in einem Falle von Otitis media duplex (No. 39) bei einem Kinde neben virulenten Streptokokken und nicht virulenten Pneumokokken einen Stamm von Pseudodiphtheriebacillen, der nach Neisser nur vereinzelt Körnchenfärbung gab, dabei vorwiegend kurze Formen aufwies und auch nach seinem sonstigen Verhalten ganz in das Schema des *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* hineinpaßte — aber einige Pathogenität besaß: das damit geimpfte Meerschweinchen starb am 8. Tage unter marastischen Erscheinungen. Bei der Sektion fand sich kein sulziges Oedem der

1) De Simoni, A., Arch. Ital. di Otolgia. Vol. VII. 1898. Fasc. 4.

2) Rist, E., Etudes bactériologiques sur les infections d'origine otique. [Inaug.-Diss. Paris.] 1898.

3) Schilling, R., Ueber den Pseudodiphtheriebacillus bei akuter Mittelohrentzündung. (Monatsschr. f. Ohrenheilk. Bd. XXXVI. p. 413.)

4) Leutert, I. c.

5) Neumann, R. O., Bakteriologische Untersuchungen gesunder und kranker Nasen mit besonderer Berücksichtigung des Pseudodiphtheriebacillus. (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. XL. p. 33.)

Einstichstelle, keine Pleuritis, wohl aber eine starke Hyperämie der Bauchorgane und Verbreiterung der Milz; auch die Nebennieren waren blutreicher als normal, ohne allerdings die ausgesprochene Hyperämie der Diphtherieintoxikation aufzuweisen. Dagegen ergaben Kulturen aus dem Herzblute mehrere Kolonien von Pseudodiphtheriebacillen.

Diese Beobachtung läßt sich gut mit den Ergebnissen von De Simoni¹⁾ vereinigen. De Simoni fand, daß diejenigen Pseudodiphtheriebacillen, welche auf Organstückchen an Tetanus eingegangener Tiere kultiviert worden waren, sämtliche Versuchstiere töteten, und folgerte daraus, daß die für die gewöhnlichen Versuchstiere vollkommen unschädlichen Pseudodiphtheriebacillen bisweilen im stande sind, durch Symbiose mit anderen Keimen sich mit einem mäßigen toxischen Vermögen zu beladen. Die Erscheinung, daß durch Symbiose mit manchen pathogenen Bakterienarten der Grad der Virulenz anderer Arten gesteigert werden kann, in diesem Falle die Virulenz der Pseudodiphtheriebacillen durch Symbiose mit Streptokokken und Pneumokokken, steht ja keineswegs ohne Analogie da; so wurde von Monti²⁾ nachgewiesen, daß die Pathogenität des Fraenkelschen Diplococcus durch Symbiose mit dem Proteus gesteigert wird. In diesem Sinne wäre also der beobachtete Organismus ein virulent gewordener Pseudodiphtheriebacillus.

Andererseits habe ich mehrmals Stämme in den Händen gehabt, welche die typischste, regelmäßigste und eleganteste Neisser-Färbung aufwiesen, wie sie echte Diphtherie überhaupt nur jemals zeigen kann, so daß vom morphologischen Standpunkte aus Pseudodiphtherie gar nicht in Frage zu kommen schien. Aber die biologischen Eigenschaften waren die der Pseudodiphtheriebacillen, die Säurebildung teils sehr gering, teils ganz fehlend, vor allem bestand völlige Avirulenz für Meerschweinchen, so daß es mir geratener erschien, Pseudodiphtheriebacillen als „avirulente echte Diphtheriebacillen“ zu diagnostizieren.

Ich habe reichlich Gelegenheit gehabt, mich zu überzeugen, wie schwierig die Entscheidung sein kann, ob Diphtherie oder Pseudodiphtherie vorliegt, und war oft unbefriedigt genug, wenn ich nach Prüfung aller Merkmale den gefundenen Stamm gemäß den herrschenden Anschauungen zur Pseudodiphtherie rechnen mußte. Der Standpunkt von Roux und von Behring, die sich für die Arteinheit der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen aussprachen, erscheint mir daher, angesichts der unendlichen Variabilität dieser Gruppe, als willkommene, logische Schlußfolgerung. Leider sind wir noch nicht so weit und müssen uns Lehmann und Neumann anschließen, die bedauernd aussprechen: „So sympathisch uns auch dieser Standpunkt ist, so sehr wir auch hoffen, daß er sich wird durch Umzüchtung streng beweisen lassen — bewiesen ist er bisher noch nicht.“

4. Die Bedeutung der einzelnen Bakterienarten für den klinischen Verlauf der Otitis media.

Die bakteriologische Untersuchung ist für den Kliniker nicht so sehr von theoretischem Interesse, als vielmehr Mittel zum Zweck; für ihn

1) De Simoni, A., Beitrag zur Morphologie und Biologie der Pseudodiphtheriebacillen. (Centralbl. f. Bakt etc. Bd. XXVI. p. 673, 757.)

2) Monti, Atti della R. Accad. dei Lincei. Vol. II. 1889. No. 7. Zitiert nach De Simoni.

handelt es sich um die Frage: Lassen sich aus dem bakteriologischen Ergebnis bindende Schlüsse für Prognose und Verlauf der Erkrankung ableiten? Auf diese Frage in allen ihren klinischen Details ausführlicher einzugehen, erübrigt sich für mich, da Herr Professor Dr. Kümme! auf der letzten Otologenversammlung in Wien gerade die klinischen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen dargestellt hat¹⁾.

Um ein Urteil über die Bedeutung der einzelnen Bakterienarten für den klinischen Verlauf der akuten Mittelohrentzündung zu gewinnen, handelt es sich vor allem um die Feststellung, ob bei den klinisch gleichen Formen auch die gleichen Erreger mit einer gewissen Regelmäßigkeit sich finden.

Die Scheidung der akuten genuinen Mittelohrentzündungen in mesotympanale und epitympanale Formen, ein Einteilungsprinzip, das neuerdings von verschiedenen Autoren, so auch von Kümme!²⁾ vertreten wird, war für die klinische Einteilung des vorliegenden Materiales maßgebend. Als mesotympanale Otitiden werden dabei jene Mittelohrentzündungen bezeichnet, bei denen sich der Entzündungsprozeß wesentlich im eigentlichen Hauptraume der Paukenhöhle, im Mesotympanum, abspielt, während bei den epitympanalen Formen sich die Erkrankung nicht auf das Mesotympanum beschränkt, sondern auch die epitympanalen Räume ergreift.

Wie sich der bakteriologische Befund zu diesem Einteilungsprinzip verhält, soll die folgende Tabelle zeigen.

Tabelle 9.
Klinische Einteilung und bakteriologischer Befund.

Klinische Erkrankungsform	Zahl der Fälle	Streptococcus pyogenes	Streptococcus mucosus	Streptococcus lanceolatus	Micrococcus pyogenes	Steril
Tubenkatarrh	6	—	—	—	—	6
Mesotympanale (unkompliziert)	5	1	1	2	—	1
Otitis media (6 Fälle) { Eröffnung des Warzenfortsatzes	1	1	—	—	—	—
Epitympanale (unkompliziert)	20	11	1	2	4	2
Otitis media (32 Fälle) { Eröffnung des Warzenfortsatzes	12	7	3	2	—	—
Rekurrierende (unkompliziert)	1	—	1	—	—	—
Otitis media (3 Fälle) { Eröffnung des Warzenfortsatzes	2	2	—	—	—	—
Sekundäre (unkompliziert)	2	—	—	2	—	—
Otitis media (5 Fälle) { Eröffnung des Warzenfortsatzes	3	3	—	—	—	—
Otitis media bei Tuberkulösen (unkompliziert)	3	1	—	—	—	2
(5 Fälle) { Eröffnung des Warzenfortsatzes	2	1	—	—	—	1

1) Vergl. die demnächst erscheinenden Verhandlungen der deutschen otologischen Gesellschaft. XV. Versammlung in Wien 1906.

2) Kümme!, W., Ohrenkrankheiten. (Chirurgie des praktischen Arztes.)

6 Erkrankungen bei 5 Patienten waren Tubenkatarrhe (No. 47 bis 52): sie alle erwiesen sich als steril. In 4 Fällen waren mikroskopisch und kulturell keine Mikroorganismen aufzufinden; 2mal war der Ausstrich ebenfalls völlig negativ, in der Kultur gingen zwar einige wenige Kolonien auf, die sich aber als Verunreinigungen aus dem äußeren Gehörgange erwiesen.

6 Otitiden bei 6 Patienten zeigten lediglich die Erscheinungen der mesotympanalen Form (No. 1, 15, 30, 32, 37, 44). Hierbei fand sich 2mal *Streptococcus pyogenes* in Reinkultur, 1mal *Streptococcus mucosus* gemeinsam mit *Staphylococcus aureus*, 2mal *Streptococcus lanceolatus*, 1mal rein, 1mal mit wenigen Coli-Kolonien, 1mal war das Sekret steril. Nur 1 Fall (No. 15) dieser Gruppe führte zur Operation und dieser bot besondere klinische Eigentümlichkeiten, da eine traumatische Trommelfellruptur vorausgegangen war. Bei den 5 anderen Fällen war der Heilungsverlauf glatt, während ganz verschiedene Mikroorganismenbefunde vorlagen, in 1 Falle sogar ganz fehlten; die Virulenz der Stämme war größtenteils sehr erheblich.

Das Hauptkontingent stellten die epitympanalen Otitiden mit 32 Erkrankungen bei 30 Patienten (No. 2—14, 16, 22—29, 33, 34, 38—43, 45, 46). Auch hier war der bakteriologische Befund ein ganz verschiedenartiger, alle überhaupt beobachteten Erreger wurden bei dieser klinischen Form angetroffen. An der Spitze stand *Streptococcus pyogenes*, der 18mal, darunter 13mal in Reinkultur, 1mal mit *Pseudodiphtheriebacillen*, 4mal mit *Staphylokokken* vergesellschaftet auftrat. *Streptococcus mucosus*, *lanceolatus*, *Micrococcus pyogenes* waren je 4mal vertreten, *Mucosus* 3mal aus der Paukenhöhle, das 4. Mal im Warzenfortsatz rein, *Streptococcus lanceolatus* 2mal rein, 1mal zusammen mit *Staphylococcus aureus* und *Sarcina flava*, 1mal in Gemeinschaft mit *Streptococcus pyogenes*, *Pseudodiphtheriebacillen*, *Micrococcus candidans*; unter den 4 *Staphylokokken*-fällen befanden sich 2 Reinkulturen, 1mal wuchs außerdem *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, 1mal *Micrococcus candidans*. Von den 32 Otitiden epitympanalen Charakters kamen 11 zur Operation. Bei diesen Fällen waren es nur die *Staphylokokken*-otitiden, von denen keine einzige zur Operation führte; alle anderen Arten Organismen waren bei den Otitiden beteiligt, die eine Eröffnung des Warzenfortsatzes nötig machten: 7mal *Streptococcus pyogenes*, 3mal *Mucosus* und 2mal *Streptococcus lanceolatus*, die hierbei angetroffen wurden, ohne daß sich diese Stämme durch besondere Eigentümlichkeiten, Virulenz u. dergl. vor den übrigen Stämmen ausgezeichnet hätten. Besonderer Erwähnung bedürfen die *Pneumokokken*-otitiden, die operiert wurden. Bei dem einen Falle (No. 39) enthielt der Eiter des Mittelohres gleichzeitig *Streptococcus lanceolatus* — nicht tierpathogen — sowie *Streptococcus pyogenes*, der virulent wirkte: im Warzenfortsatz fanden sich *Pneumokokken* in Reinkultur, und zwar diesmal virulent. Hier war es also der *Streptococcus lanceolatus*, der als der eigentliche Erreger der Otitis zu gelten hatte, während der *Streptococcus pyogenes* weniger im Ohr als in anderer Richtung deletär wirkte, wie ein Senkungsabsceß und Drüsenabsceß am Hals bewies, wobei *Streptococcus pyogenes* in Reinkultur gezüchtet wurde. Dieser und der andere Fall (No. 34) zeigen, daß auch der *Streptococcus lanceolatus* zu Komplikationen führen kann.

3 Otitiden bei 3 Patienten waren rekurrirender Natur (No. 20, 21, 31). In 2 Fällen, die beide zur Operation kamen, fand sich jeweils *Streptococcus pyogenes*. In dem 3. Fall (No. 31) züchtete ich auf Blutagar einen dem *Streptococcus mucosus* nahestehenden pathogenen Kapselstreptococcus, der zusammen mit *Staphylococcus aureus* auftrat.

Sekundäre Otitiden hatte ich 5mal bei 4 Patienten zu untersuchen Gelegenheit (No. 17, 18, 19, 35, 36). 3mal fand sich *Streptococcus pyogenes*, wobei 2mal Masern, 1mal Scharlach vorausgegangen war; ein Patient, bei dem die Masernerkrankung allerdings schon vor 1½ Monaten abgelaufen war, zeigte bei doppelseitiger Otitis im Sekret beider Ohren Pneumokokken; hier trat bald Heilung ein, während die 3 anderen Fälle mit *Streptococcus pyogenes* eine Eröffnung des Warzenfortsatzes nötig machten.

5 Otitiden betrafen 4 Patienten, die tuberkulös waren (No. 53—57). Tuberkelbacillen fanden sich nur 1mal (No. 53). In diesem sowie einem anderen Falle wuchsen in der Kultur Streptokokken, bei den übrigen erwies sich das Sekret als steril. Die beiden Erkrankungen mit Streptokokken verliefen schwer und kamen zur Operation, einer dieser Patienten starb an Miliartuberkulose. Die kulturell sterilen Fälle, bei denen die Tuberkelbacillen, wie man wohl annehmen darf, zwar anwesend, aber im Ausstrich nicht auffindbar waren, kamen sehr rasch zur Heilung.

Die Gegenüberstellung der klinischen und bakteriologischen Befunde zeigt deutlich, daß bei klinisch gleichartigen Formen verschiedenartige Bakterien, andererseits bei klinisch verschiedenen Formen die gleichen Bakterien sich vorfanden. Das Hauptkontingent der Otitiden sind nach meinen Untersuchungen Streptokokkenotitiden. Den *Streptococcus pyogenes* fand ich in einer überwiegenden absoluten Mehrzahl — in 58 Proz. der überhaupt keimhaltigen Ergüsse — und auch bei allen verschiedenen klinischen Formen jeweils als den häufigsten Erreger. Viel seltener als *Streptococcus pyogenes* kommen *Streptococcus mucosus*, *lanceolatus* und *Micrococcus pyogenes* vor, aber auch sie finden sich in gleicher Weise bei klinisch ganz differenten Formen. Und diesen Ergebnissen liegt nicht etwa ein irgendwie ausgewähltes Material zu Grunde, sondern systematische Untersuchungen tunlichst jeden Falles von akuter Otitis während der Monate Dezember bis Mai, also gerade jener Jahreszeit, in der die prozentuale Häufigkeit der akuten Otitiden am größten ist (Kühnlein)¹⁾.

Es ergibt sich also, daß die klinische Einteilung der akuten Otitis media sich nicht mit der Gruppierung nach dem bakteriologischen Befund deckt. Je nach dem verschiedenen bakteriologischen Befund lassen sich analoge klinische Krankheitsbilder nach meinen Untersuchungsergebnissen im allgemeinen nicht aufstellen. Eine Ausnahme machen anscheinend die Tubenkatarrhe, wenn in der Tat ein größeres Beobachtungsmaterial den bei meinen Fällen gleichmäßig konstatierten Bakterienmangel des Sekretes bestätigen wird. Vielleicht liegt hier keine absolute Keimfreiheit, sondern nur eine, allerdings sehr erhebliche Keimarmut vor, so daß die Möglichkeit offen bliebe, die geringe Menge von Organismen komme

1) Kühnlein, J., Zur Aetiologie der akuten Mittelohreiterung. (Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1901. No. 11.)

häufig überhaupt nicht zum Auskeimen auf den Nährböden, während nur in manchen Fällen ihre Anwesenheit erkannt werden könne. Ob die Tubenkatarrhe also wirklich als bakteriologisch steril gelten dürfen, wird man erst auf Grund einer größeren Beobachtungsreihe mit endgültiger Sicherheit entscheiden können.

Wie verhält sich nun der bakteriologische Befund zur Prognose des klinischen Verlaufes? Hier handelt es sich um die viel debattierte und meist bejahte Frage, ob dem *Streptococcus pyogenes* eine besonders üble prognostische Bedeutung beizumessen ist. Prüfen wir von diesem Gesichtspunkte aus unser Material, so ist in der Tat zu konstatieren, daß eine Reihe von Otitiden, deren Sekret den *Streptococcus pyogenes* enthielt, zu Warzenfortsatzoperationen führte. Nachdem wir aber den *Streptococcus pyogenes* als den häufigsten Erreger kennen gelernt haben, darf es uns nicht wunder nehmen, wenn auf sein Konto eine größere Zahl von schwereren Otitiden fallen — daran ist weniger, wie behauptet wurde, seine besondere Malignität schuld, sondern mehr die Häufigkeit seines Vorkommens überhaupt. Der *Streptococcus pyogenes* kann, das muß ohne weiteres zugegeben werden, die Ursache von Komplikationen sein, er ist es in der Tat auch oft genug, und ich habe auch gerade ihn bei solchen am häufigsten gefunden. Für den schwereren oder leichteren Verlauf der Otitis spielen aber andere Momente eine viel wichtigere Rolle, Momente, die nicht bakteriologischer, sondern klinischer und pathologisch-anatomischer Natur sind. Nach meinen Ergebnissen sind übrigens bei Streptokokkenotitiden die Chancen für eine glatte Heilung gerade so groß, eher größer wie die Möglichkeit einer Komplikation, die zur Operation führt.

Ebensowenig wie ich dem *Streptococcus pyogenes* bei akuter Otitis in allen Fällen eine a priori üble prognostische Bedeutung zuerkennen kann, ebensowenig möchte ich die so oft vertretene Anschauung bedingungslos teilen, der *Streptococcus lanceolatus* sei nur ein gutartiger Organismus. Richtig ist, daß er viel seltener zu Mastoiditiden führt, die nicht einer spontanen Rückbildung fähig wären, als der *Streptococcus pyogenes*. Aber absolut günstig wird die Prognose durch Konstatierung seiner Anwesenheit doch nicht, auch er fand sich bei Komplikationen, die eine Eröffnung des Warzenfortsatzes herbeiführten.

Eine andere Frage ist die, ob man dem *Streptococcus mucosus* eine besondere prognostische Rolle zuschreiben soll. Die Chancen, ob die Otitis glatt verläuft oder eine Operation nötig macht, scheinen beim *Mucosus* ziemlich gleich groß zu sein. Vielleicht kommt ihm in der Tat öfters eine deletäre Wirkung auf den Knochen zu, wie dies von anderer Seite bereits behauptet wurde, und auch bei mehreren meiner Fälle (No. 27, 28, 29) mehr oder weniger zum Ausdruck kommt. Bei der geringen Zahl meiner eigenen und der überhaupt bekannten Beobachtungen darf man jedoch keine voreiligen Schlüsse ziehen: eine noch viel größere Summe von Erfahrungen wird nötig sein, um die Eigenschaften und Fähigkeiten des *Streptococcus mucosus* in dieser Richtung klar zu erkennen und richtig zu beurteilen.

Auch über die Bedeutung der Staphylokokken als alleinige Erreger der Otitis media sind endgültige Schlußfolgerungen bei der geringen Beobachtungsreihe nicht berechtigt. So viel darf man wohl behaupten, daß kein zwingender Grund besteht, den Staphylokokken die Eigenschaft eines primären Eitererregers abzusprechen. Daß dem *Micrococcus pyogenes* allerdings nur selten eine solche Rolle zu-

kommt, geht aus meinen Untersuchungen, bei denen ich ihn nur in 9 Proz. als alleinigen Erreger fand, deutlich hervor. In dieser Art des Auftretens scheint seine prognostische Bedeutung eher günstig als ungünstig zu sein, wenigstens war bei allen von mir untersuchten Fällen der klinische Verlauf ein äußerst gutartiger gewesen.

Außer als alleiniger Eitererreger trat der *Micrococcus pyogenes* auch in Mischkulturen mit Kettenkokken auf. Auch in dieser Art des Vorkommens habe ich ihn nur relativ selten — in 8 Fällen — konstatieren können, 5mal als Begleiter von *Streptococcus pyogenes*, 1mal gemeinsam mit *Streptococcus mucosus*, 1mal mit einem dem *Streptococcus mucosus* nahestehenden Kapselstreptococcus, 1mal mit *Streptococcus lanceolatus*. Wie die Staphylokokken sich auch auf den Platten in der Minderzahl zeigten, so daß man sie schon wegen ihres numerischen Verhaltens fast ignorieren möchte, so machten sie sich auch klinisch nicht im geringsten bemerkbar: die Fälle, bei denen Mischkulturen von Kettenkokken und Staphylokokken gezüchtet wurden, verliefen nicht prinzipiell anders als die, bei denen nur Reinkulturen aufgegangen waren. Vor allem möchte ich mit Nachdruck betonen, daß ein irgendwie gesetzmäßiger Einfluß in der Richtung, daß Fälle mit Staphylokokken zur Chronizität tendieren, wie behauptet wurde, in meiner Untersuchungsreihe auch nicht angedeutet zum Ausdruck kommt.

Mit der Erkenntnis, daß dem bakteriologischen Befund nur eine beschränkte praktisch-klinische Bedeutung zukommt, ergibt sich mit Notwendigkeit, daß Entstehung und Verlauf der Otitis von anderen Umständen in viel höherem Maße beeinflußt wird als von der Natur und Virulenz des Erregers. Diese anderen kausalen Momente liegen auf klinischem und pathologisch-anatomischem Gebiet. Neben konstitutionellen Verhältnissen kommen hier vielfach lokale Ursachen, vor allem die anatomische Beschaffenheit des erkrankten Mittelohrapparates, nicht selten auch akute und chronische entzündliche Affektionen der Nase und des Nasenrachenraumes in Betracht. Nach dieser Auffassung erscheint zwar der eitererregende Mikroorganismus als der primäre Erreger der Otitis, aber seine Ansiedelung hat allgemeine oder lokale Krankheitsursachen zur Voraussetzung. Vor allem wird man in sehr vielen Fällen an eine hämatogene Infektion der Paukenhöhle denken dürfen, während für manche Fälle der Infektionsweg durch die Tuba Eustachii wahrscheinlich ist. Wissen wir ja von allen den als Mittelohrentzündungserreger beobachteten Mikroorganismen, daß sie sehr häufig Bewohner der normalen Mund- und Nasenhöhle sind; *Streptococcus pyogenes*, *mucosus*, *lanceolatus*, *Micrococcus pyogenes* — sie alle sind auch bei den verschiedensten Affektionen des Nasenrachenraumes angetroffen worden, und ihnen steht, sobald bestimmte Momente die normal wohl erschwerte Einwanderung begünstigen, der Weg per continuitatem in die Tube und Paukenhöhle frei. Dieser Vorgang wird, so möchte ich glauben, auch weiterhin während der schon bestehenden Otitis unter Umständen eintreten können, sowohl bei der salpingogenen wie auch der hämatogen entstandenen Otitis. So erkläre ich mir das Zustandekommen von Mischkulturen, so auch den nicht seltenen kulturellen und mikroskopischen Befund von *Pseudodiphtheriebacillen* im Ohreiter, die sich überhaupt häufig, ja fast immer, in Mund, Nase und Nasenrachenraum finden. Und ebenso, wie wir die Bakterien bei akuter Otitis jedenfalls in

sehr vielen Fällen nur beim Vorhandensein allgemeiner oder lokaler pathologischer Vorgänge und Ursachen als Mittelohrentzündungserreger in Aktion treten sehen, so werden wir auch Verlauf und Dauer der Otitis weniger vom bakteriellen Befund, als vielmehr von den allgemeinen oder lokalen Krankheitsprozessen abhängig erachten müssen.

Schlußfolgerungen.

Zu allgemeingültigen Schlüssen berechtigt ein Material, das, wie das vorliegende, zeitlich und örtlich beschränkt ist, nicht. Die wichtige Tatsache aber kann aus dieser Beobachtungsreihe abgeleitet werden, daß die bisherigen Anschauungen über die Bakteriologie der Otitis media nicht durchweg auf wohlbegründeten Ergebnissen fußen. Will man diese Frage zu einer endgültigen Klärung bringen, so ist eine große Zahl weiterer bakteriologischer Untersuchungen von möglichst verschiedenen Seiten unentbehrlich.

Die Schlußfolgerungen, die ich aus meinen eigenen Untersuchungen ziehen kann, sind folgende:

1) Das Hauptkontingent der Otitiden sind Streptokokkenotitiden. Gegenüber der herrschenden Anschauung von dem Ueberwiegen der Pneumokokkenotitiden ist dieses Ergebnis ganz besonders hervorzuheben.

2) Neben dem *Streptococcus pyogenes*, den ich in fast 60 Proz. sämtlicher überhaupt keimhaltigen Ergüsse fand, treten alle anderen Arten von Mikroorganismen in den Hintergrund. Als solche wurden beobachtet: *Streptococcus lanceolatus*, *Streptococcus mucosus*, *Micrococcus pyogenes*.

3) Die Organismen aus der Gruppe der Kettenkokken treten zumeist in Reinkultur auf; in manchen Fällen sind sie mit Staphylokokken vergesellschaftet, denen aber in dieser Art des Vorkommens nur eine Nebenbedeutung zuzukommen scheint.

4) Dagegen kann auch der *Micrococcus pyogenes* als alleiniger Erreger auftreten und steht dann den Kettenkokken gleichwertig zur Seite; in dieser Eigenschaft tritt er aber nur sehr selten auf.

5) Je nach dem verschiedenen bakteriologischen Befund lassen sich analoge klinische Krankheitsbilder im allgemeinen nicht aufstellen.

6) Zu bindenden prognostischen Schlüssen berechtigt das bakteriologische Ergebnis im Einzelfalle nicht; man kann höchstens im allgemeinen die Wahrscheinlichkeit aussprechen, daß Otitiden mit zuverlässig sterilem Sekret in glatte Heilung übergehen, daß Staphylokokkenotitiden in der Regel nicht und Pneumokokkenotitiden nur selten zu Komplikation führen, die nicht einer spontanen Rückbildung fähig sind; enthält das Sekret *Streptococcus pyogenes* oder *mucosus*, so besteht ungefähr die gleiche Chance für eine Heilung ohne wie mit Operation.

7) Entstehung, Verlauf und Dauer der akuten Otitis media sind weniger von der Art und Virulenz des Erregers, als vielmehr von allgemeinen oder lokalen Krankheitsprozessen abhängig.

Nachdruck verboten.

Die Bedeutung der Hanfröstegruben für die Verbreitung der Malaria.

Studien über den Ursprung und die Produktionsbedingungen der larventötenden Toxine.

[Aus dem Institute für allgemeine Pathologie der freien Universität zu Ferrara.]

Von Dr. **Alessandro Bongiovanni.**

Uebersetzt von Dr. Kurt Tautz-Berlin.

(Schluß.)

Da es durch die Versuche von Centanni bekannt ist, daß sich die larventötende Wirkung der Kulturen der Bakterien, die sich in dem Wasser der Röstegruben finden, nur unter bestimmten Temperaturbedingungen äußert, so war das Fehlen einer Erzeugung von larventötenden Toxinen bei den von mir untersuchten Kulturen wahrscheinlich eine Folge der unzureichenden Temperatur, bei der man sie sich hatte entwickeln lassen und auch der Versuch an den Larven vorgenommen worden war.

Um mich hiervon zu überzeugen, impfte ich 4 Becher, die ein Hanfinfus enthielten, mit einer aus der ersten Kolonie (Bacillen) erhaltenen Kultur und stellte gleich darauf den ersten Becher in einen Raum, dessen Temperatur zwischen 18 und 20° C schwankte, den zweiten in einen konstant bei 25° C, den dritten in einen bei 30° C und den vierten in einen bei 35° C gehaltenen Brutschrank.

Nach 3 Tagen brachte ich in jeden Becher 4 frisch gefangene *Anopheles*-Larven, bedeckte sie mit der gewöhnlichen Gaze und beobachtete dann sorgfältig 3mal am Tage die Zahl der am Leben gebliebenen Larven.

Am Abend des 1. Tages waren die in den Becher bei 35° C gebrachten Larven sämtlich gestorben; von den in dem Becher bei 30° C befindlichen Larven fand man eine am Morgen des 2. Tages, eine zweite am Morgen des 3. Tages und am Abend des 3. Tages alle tot.

Dagegen waren die Larven in den beiden Bechern bei 20 und 25° C noch am Abend des 3. Tages alle vollkommen lebenskräftig und blieben es auch noch viele Tage nachher.

Das Experiment wurde unter denselben Bedingungen wiederholt, nur wurden diesmal die Becher mit einer aus der zweiten Kolonie (Streptobacillen) erhaltenen Kultur infiziert. Auch in diesem Falle zeigte sich die larventötende Wirkung nur bei den Kolonien, die sich bei 35° C und in schwächerem Maße bei denen, die sich bei 30° C entwickelt hatten.

Die Larven, die sich in den beiden Bechern bei 20 und 25° C befanden, blieben bis zum 10. resp. 9. Versuchstage am Leben (s. Tabellen p. 703).

Ein gleiches Resultat erhielt man auch bei Anwendung von Filtraten der Kulturen selbst.

Die Filtrate (Chamberland-Kerze), die aus den bei 20–25° C wachsenden Kulturen gewonnen waren, haben nur eine sehr schwache larventötende Wirkung: sie töten die Larven erst am 4.–5. Tage.

Das Filtrat dagegen aus den bei 35° C gewachsenen Kulturen entfaltet eine ganz deutliche larventötende Wirkung: die Larven werden schon innerhalb 6 Stunden getötet.

Tabelle II.

Versuche, ausgeführt mit den aus der ersten konstanten Kolonie erhaltenen Kulturen (Bacillen).

Versuchstag	Kultur bei 20° C gewachsen			Kultur bei 25° C gewachsen			Kultur bei 30° C gewachsen			Kultur bei 35° C gewachsen			Kontrolle in destilliertem Wasser
	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends	
1.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	0	4
2.	4	4	4	4	4	3	3	3	3	—	(halbtot)	—	4
3.	4	4	4	3	3	3	2	1	0	—	—	—	4
4.	4	4	3	3	3	3	—	—	—	—	—	—	3
5.	3	2	3	3	3	3	—	—	—	—	—	—	3
6.	3	3	3	3	3	3	—	—	—	—	—	—	3
7.	2	2	2	3	2	2	—	—	—	—	—	—	3
8.	—	(1 gefl. Ins.)	(gefl. Ins.)	2	2	2	—	—	—	—	—	—	2
9.	—	—	—	0	(1 gefl. Ins.)	—	—	—	—	—	—	—	2
10.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 lebt am 12. Tage

Tabelle III.

Versuche, ausgeführt mit den aus der zweiten konstanten Kolonie erhaltenen Kulturen (Streptobacillen).

Versuchstag	Kultur bei 20° C gewachsen			Kultur bei 25° C gewachsen			Kultur bei 30° C gewachsen			Kultur bei 35° C gewachsen			Kontrolle in destilliertem Wasser
	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends	
1.	4	4	4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	4
2.	4	4	4	3	3	3	2	2	2	3	0	2	4
3.	4	4	4	3	3	3	2	2	1	—	—	(halbtot)	2
4.	3	3	3	3	3	3	1	1	1	—	—	—	2
5.	3	3	3	3	3	3	0	—	—	—	—	—	2
6.	3	(Nymphen)	3	3	3	3	—	—	—	—	—	—	2
7.	3	3	3	(2 gefl. Ins.)	2	1	—	—	—	—	—	—	1
8.	3	3	3	1	0	—	—	—	—	—	—	—	1
9.	3	(1 gefl. Ins.)	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
10.	2	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 Stirbt am 12. Tage

Die mittels Alkohol und Aether aus den bei 35° C gewachsenen Kulturen erhaltenen Niederschläge haben nicht die geringste larven-tötende Wirkung.

Um ferner zu zeigen, daß das larventötende Vermögen der Röstegrubenwasser ausschließlich durch die beiden von mir isolierten Species

bedingt war, stellte ich unter gleichen Bedingungen zahlreiche Versuche mit Kulturen aus allen anderen Kolonien an, die sich auf den direkt mit dem untersuchten Röstegrubenwasser besäten Platten befanden; hierbei erhielt ich fast die gleichen negativen Resultate, sowohl wenn die einzelnen aus jeder Kolonie erhaltenen Kulturen getrennt, als auch, wenn sie in Gruppen oder auch alle zusammen untersucht wurden.

Bei einigen dieser getrennt untersuchten Kulturen äußerte sich die larventötende Wirkung erst am 5.—6. Tage, und zwar in einem sehr schwachen Grade, so daß der Verdacht bestand, der Tod der Larven wäre durch eine andere Ursache und nicht durch die larventötende Wirkung der von der Kultur produzierten Toxine herbeigeführt worden.

Bei anderen wieder war das larventötende Vermögen absolut gleich Null, ja man kann sogar sagen, daß diese Kulturen einen sehr guten Nährboden für die Larven abgaben, denn sie blieben hierin alle 10 bis 12 Tage lang am Leben und verwandelten sich größtenteils in Nymphen und geflügelte Insekten.

Dies geschah nicht, wenn man verschiedene Kulturen in einem und demselben Becher vereinigt verwandte; die larventötende Wirkung äußerte sich bei diesem Verfahren am 4.—5. Tage, und zwar wurden alle in den Becher gebrachten Larven rasch getötet. Auf diese Tatsache hatte übrigens schon Centanni¹⁾ aufmerksam gemacht.

Aus diesen Experimenten geht hervor, daß das larventötende Vermögen der Röstegrubenwässer durch die Wirkung besonderer Toxine bedingt ist, die unter bestimmten Temperaturbedingungen von den in der Röstegrube befindlichen Bakterien, und zwar ganz besonders von den beiden von mir isolierten Species gebildet werden.

Es war jetzt noch eine andere, nicht weniger wichtige Frage zu lösen: aus welchem Grunde nämlich üben die von diesen Bakterien produzierten Toxine ihre Wirkung auf die *Anopheles*-Larven nur dann aus, wenn der Hanf in die Röstegruben hineingetan wird?

Aus den von mir angeführten Resultaten sieht man auf den ersten Blick, eine wie wichtige Rolle die Temperatur bei der Produktion der larventötenden Toxine spielt; in der Tat entfallen die Toxine, die in kleiner Menge von den bei 30° C gewachsenen Kulturen gebildet werden, ihre ganze Wirkung; wenn man aber die Kultur, von der sie stammen, sich bei 35° C entwickeln läßt, und zwar töten sie dann die *Anopheles*-Larven schon in wenigen Stunden.

Durch diese Tatsachen kam man leicht auf die Vermutung, daß das Auftreten der larventötenden Wirkung in den Röstegrubenwässern unmittelbar nach dem Hineinbringen des Hanfes nur durch eine Erhöhung der Temperatur des Röstegrubenwassers selbst bis zu der Höhe bedingt wäre, die erforderlich ist, um den in ihnen enthaltenen Bakterien die Erzeugung der betreffenden larventötenden Toxine möglich zu machen.

Ich habe daher zahlreiche Temperaturprüfungen in den Röstegrubenwässern, deren ich mich bei den vorhergehenden Untersuchungen bedient habe, angestellt, und dabei die genaue Bestätigung meiner anfänglichen Vermutung erhalten.

Während die Temperatur des Wassers dieser Röstegruben bis zu dem Tage vor dem Hineinlegen des Hanfes im allgemeinen zwischen 20 und 25° C geschwankt und dabei niemals ein Maximum von 27° C überschritten hatte, stieg sie 24 Stunden nach dem Hineintauchen des

1) Vgl. die zitierte Arbeit von Centanni und Orta.

Hanfes rasch auf 28—30° C und erreichte dann nach 2 Tagen ein Maximum von 32—34° C.

Vom 3.—4. Tage ab begann die Temperatur langsam zu sinken und erreichte (mit Ausnahme der Fälle, in denen man die Röste wiederholte) nach ungefähr 2 Wochen wieder die natürliche Höhe der untätig gebliebenen Röstegruben.

Die während der ganzen Rösteperiode vorgenommene Prüfung der larventötenden Wirkung des Wassers dieser Röstegruben ergab, daß dieselbe in gleichem Schritte mit der Thermometerkurve vorwärts schreitet, d. h. die stärkste larventötende Wirkung findet man vom 2.—5. Tage nach dem Hineinlegen des Hanfes; mit dem Sinken der Temperatur des Wassers nimmt sie dann aber rasch ab, bis sie schließlich ganz verschwindet.

Worauf hat man nun diese unvermutete Temperaturerhöhung nach dem Hineinlegen des Hanfes zurückzuführen?

Nach meiner Meinung kann diese wichtige Frage nur durch das Studium der Chemie des Rösteprozesses gelöst werden, eines Gegenstandes, der für den Hanf noch völlig im Dunkeln liegt.

Aus meinen Versuchen kann man nun folgende Schlüsse ziehen:

1) Die larventötende Wirkung der Röstegrubenwässer ist durch Toxine bedingt, welche von den in ihnen enthaltenden Bakterien, und zwar besonders von den beiden von mir isolierten und fast in allen untersuchten Wasserproben regelmäßig wiedergefundenen Species gebildet werden.

2) Die larventötenden Toxine entwickeln sich ausschließlich, wenn die Temperatur des Wassers der Röstegruben eine bestimmte Grenze (30—32° C) erreicht.

3) Das Auftreten der larventötenden Wirkung in den Röstegruben unmittelbar nach dem Hineinlegen des Hanfes ist durch eine rasche Steigerung der Temperatur des Wassers bis zu der Höhe bedingt, die erforderlich ist, um den Bakterien die Produktion ihrer Toxine möglich zu machen.

Nachdruck verboten.

Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires).

4^e Mémoire.

La Syphilis.

Par le Dr. F. J. Bosc, Professeur à l'Université de Montpellier.

Avec 17 figures.

(Schluß.)

Les lésions du bouton d'Orient, d'origine également protozoairienne et limitées montrent que, au même titre que dans la syphilis, les spirochetes ne sont pas seulement des agents d'infection sanguine, mais peuvent pulluler dans les tissus et produire un tissu de granulation du type néoplasique (Paltauf, Wright). Herxheimer et Bornemann ont montré en outre que ces lésions ne se réduisaient pas à une infiltration cellulaire avec résolution consécutive, ce qui est bien l'évolution générale des néoformations bryocytiques, mais que comme pour toutes ces dernières il pouvait se produire des proliférations épithéliales d'aspect épithéliomateux.

L'étude des maladies dues à des trypanosomes ou à des organes très voisins nous amène à rechercher les caractères des lésions produites par des trypanosomes bien définis. La dourine nous montre des symptômes de même ordre que dans la

syphilis, en particulier un chancre primitif qui est suivi d'une infection généralisée avec exanthème papuleux ou vésiculeux et l'étude des autres trypanosomiasés nous fait assister à des phénomènes éruptifs du même ordre parfois très prononcés, se produisant, chez le chien par exemple, avec l'aspect et la localisation que l'on constate pour la maladie du jeune chien. Les lésions présentent aussi les caractères essentiels des lésions des maladies bryocytiques, en particulier celles de la syphilis. Sauerbeck constate dans l'infection par *Trypanosoma Brucei* des lésions des organes, en particulier de la rate, du poumon et du foie qui ont la plus grande ressemblance avec les lésions syphilitiques de ces mêmes organes et qui consistent surtout en une prolifération des cellules fixes du tissu conjonctif et des vaisseaux avec formation de deux types cellulaires essentiels: cellules étoilées et plasmazellen dont l'hypertrophie aboutit à la formation de cellules colossales à transformation globuleuse et à dégénérescence granulo-aqueuse. Dans la rate les cellules de la pulpe deviennent colossales, les cellules endothéliales prolifèrent et subissent une hypertrophie prononcée et dans les sinus dilatés on voit se faire des amas parfois volumineux de cellules à type de markzellen. Pour le foie la prolifération des cellules endothéliales des capillaires et l'infiltration péri-portale est également très prononcée, et dans le poumon, on trouve, comme dans la syphilis du nouveau-né, une hypertrophie des cellules épithéliales alvéolaires et une prolifération avec hypertrophie des cellules endothéliales et interstitielles. De même que nous l'avons fait voir pour la syphilis, les cellules endothéliales hypertrophiées des capillaires hépatiques, de même que les cellules globuleuses colossales de la prolifération interstitielle ont une action phagocytaire très active, de sorte que, dans tous ces cas, la défense se fait non par les leucocytes, mais par les cellules conjonctives fixes hypertrophiées et souvent mobilisées.

Nos recherches personnelles vérifient ces résultats. Nous avons étudié certaines lésions d'infection par *Trypanosoma Brucei*, chez le chien:

Au point de vue macroscopique on observe des éruptions cutanées érythémato-papuleuses ou papulo-vésiculeuses qui aboutissent à la pustulation, disséminées surtout dans les aines et les aisselles et sur la peau du ventre. Les organes présentent également des lésions prononcées: le foie très volumineux, jaunâtre, avec des placards de congestions, rappelle exactement le foie varioleux ou claveleux; la rate est hypertrophiée, de consistance ferme mais friable, les reins sont décolorés et gros et les poumons peuvent être parsemés de nodules isolés ou conglomérés, variant d'une tête d'épingle à une grosse lentille, de couleur gris violacé, légèrement translucide, entourés d'une zone de congestion et qui reproduisent très exactement les lésions pulmonaires de la variole et de la clavelée.

L'examen histologique vient préciser encore cette ressemblance; il montre que les lésions produites à la peau et dans les organes par *Trypanosoma Brucei* relèvent du type général épithélial et conjonctivo-vasculaire que j'ai décrit pour les maladies bryocytiques. La vésico-papule cutanée est constituée par une prolifération active de l'épiderme dont les cellules hypertrophiées forment des bourgeonnements qui pénètrent dans le derme, sans limitation de basale, et présentent la succession des lésions d'hypertrophie sombre, d'hypertrophie claire, de plasmolyse et de transformation globuleuse suivie de dégénérescence aqueuse qui sont caractéristiques des lésions épithéliales néoplasiques. Au niveau de la zone moyenne du corps muqueux épaissie, les cellules subissent en même temps une transformation colloïdo-cornée de leur paroi, et forment ces grandes cellules utriculaires que nous avons décrites dans la variole et ces transformations en cellules végétales qui en s'ouvrant les unes dans les autres constituent la vésicule. La vésicule formée aux dépens des cellules épithéliales est recouverte d'un toit formé d'une couche épaisse de lamelles cornées onduleuses, mais plus minces, plus oedématisées et bien plus facilement dissociables que dans la variole et en cela elles reproduisent le processus de vésiculation superficiel des papules syphilitiques exulcérées et suintantes. La vésicule s'agrandit aux dépens de la couche Malpighienne proliférée. La néoformation conjonctivo-vasculaire est constituée par une prolifération de cellules et de vaisseaux qui infiltrent le derme, se substitue de plus en plus à ce dernier et gagne les parties profondes, autour des glandes sudoripares. Deux faits importants sont à signaler qui établissent dès l'abord la parenté avec les lésions syphilitiques, ce sont le processus de néoformation intense de vaisseaux sanguins et leurs lésions d'endopérivasculite et la dilatation considérable des vaisseaux lymphatiques avec progression des lésions par les espaces lymphatiques. Les capillaires de nouvelle formation sont d'autant plus abondants qu'on s'approche du centre de la vésico-pustule; leur cellules endothéliales très hypertrophiées à noyau énorme font des saillies irrégulières dans la lumière qu'elles obstruent souvent d'une façon à peu près complète et elles prennent souvent un aspect étoilé et se détachent plus ou moins de la paroi; ces capillaires sont entourés de très grandes cellules à prolongements multiples dont le protoplasma prend parfois fortement l'éosine et qui s'étalent sur le vaisseau en forme de cellule de plus en plus allongée et fusiforme mais, le plus souvent, présentant sur leur face libre des prolongements nombreux anastomosés avec

d'autres cellules chevelues qui traversent l'espace périvasculaire dilaté. Certains capillaires présentent 2 à 3 couches de cellules à types de fibroblastes mélangés à des cellules en forme de plasmazellen ou de markzellen. Les vaisseaux lymphatiques présentent une dilatation très forte qui, à un faible grossissement, permet de les voir comme de larges cavités disséminées sur la coupe; leur endothélium est proliféré et le plus souvent fortement hypertrophié sous forme de cellules allongées et renflées ou sous forme de cellules étoilées parfois à noyaux multiples. De grosses cellules étoilées sont appliquées extérieurement sur leur paroi, mélangées à de grandes cellules à type de plasmazellen et de markzellen. La prolifération cellulaire intermédiaire à ces vaisseaux sanguins et lymphatiques n'est pas aussi nettement nodulaire que dans la syphilis; en raison de la marche aiguë de la lésion elle présente les caractères d'infiltration diffuse que nous avons étudiée pour la variole et la clavelée. Dans les espaces lymphatiques dilatés et qui s'agrandissent par dissociation progressive des faisceaux dermiques intermédiaires on constate de grandes cellules étoilées à chevelu très abondant et très long, à protoplasma souvent fortement coloré par l'éosine, finement granuleux, puis clair et homogène, anastomosées les unes avec autres et avec d'autres cellules étoilées du même type situées contre les travées conjonctives qu'elles dissocient; entre ces cellules assez souvent en karyokinèse on trouve des plasmazellen de taille variable, les unes petites et foncées, d'autres homogènes et globuleuses et des cellules à type de markzellen formées d'un très gros noyau chargé de chromatine, irrégulièrement arrondi, parfois incurvé et entouré d'une petite quantité de protoplasma. Cependant ces cellules peuvent s'hypertrophier et prendre un protoplasma assez abondant, homogène et coloré. Entre les travées conjonctives dont la dissociation n'est pas encore trop avancée on constate de grandes cellules allongées à noyau volumineux et certaines d'entre, elles formées par une masse protoplasmique plus ou moins allongée à noyau colossal, remplissent tout un espace. Les leucocytes sont peu abondants dans les parties périphériques, mais dans la partie centrale, au voisinage de la vésico-pustule, les lymphocytes et les polynucléaires infiltrent le tissu conjonctif surtout au voisinage de l'épithélium et la prolifération épithéliale de façon à pénétrer dans la pustule. L'étude de la zone de progression montre que la néoformation cellulaire se fait aux dépens des cellules conjonctives fixes pour ce qui regarde les grandes cellules étoilées et les plasmazellen; il est plus difficile de déterminer l'origine des cellules à types de markzellen qui peuvent être nombreuses dans les vaisseaux et paraissent venir du sang ou des lymphatiques.

Les lésions du foie sont caractérisées par une infiltration nodulaire surtout péri-portale avec progression le long des capillaires intralobulaires. Cette infiltration péri-portale en nappes parfois assez étendue est exactement identique à celle de la syphilis: prolifération et hypertrophie des cellules endothéliales de la veine porte, dissociation de sa paroi par des cellules étoilées et des plasmazellen et continuité avec la nappe formée par un réticulum fin anastomosé aux prolongements de cellules étoilées et infiltré de plasmazellen volumineuses typiques, de cellules éosinophiles et de markzellen; certaines des cellules étoilées deviennent très volumineuses. Il existe en outre des vaisseaux de nouvelle formation à endopérivasculite très nette le long desquels les cellules étoilées les plus proches viennent s'étaler. Cette prolifération entoure les canalicules biliaires qui souvent prolifèrent et sont formés de cellules cubiques à protoplasma clair. Les capillaires intralobulaires présentent des cellules endothéliales colossales qui forment des pointes, se détachent de la paroi et constituent de très grandes cellules irrégulières à un ou plusieurs noyaux, à pointes nombreuses et dont le protoplasma granuleux plus vacuolaire contient des inclusions de type variable. Autour des capillaires de grandes cellules conjonctives prolifèrent également et par endroits cette prolifération plus intense prend le type de celle que nous avons décrite autour de la veine porte, dissociant et détruisant les cellules hépatiques. En ces points, les grandes cellules intravasculaires et les cellules hépatiques encore accolées à la paroi sont mélangées de grandes markzellen et de plasmazellen. L'on peut assister à l'oblitération du capillaire au même titre que dans la syphilis par les grandes cellules endothéliales qui s'intriquent et dont certaines prennent l'aspect d'une grande cellule épithélioïde et même d'une cellule géante. Dans les points du lobule les plus atteints, les trabécules de plus en plus réduits par cette prolifération conjonctive, ne forment plus que de minces colonnes dont la fragmentation paraît proche au même titre que dans l'hépatite syphilitique du nouveau-né (foie silex). Les cellules hépatiques d'abord hypertrophiées subissent une dégénérescence à la fois granulo-aqueuse et grasseuse et elles sont dissociées et détruites au voisinage de la prolifération conjonctive active. Ici, de même que dans toutes les lésions bryocytiques pures, on ne trouve pas de leucocytes polynucléaires. Les lésions du poumon sont constituées par une prolifération intraalvéolaire très prononcée formant des nappes de cellules allongées et étoilées et de plasmazellen mélangées d'un nombre considérable de cellules à type lymphocytaire et de markzellen. Les cellules épithéliales des alvéoles sont proliférées et vacuolisées et desquamant assez rapidement dans l'alvéole où elles

prennent un aspect étoilé et constituent de très volumineuses cellules à un ou plusieurs noyaux dont le protoplasma renferme souvent des inclusions. On y trouve également des cellules à poussière et des cellules ressemblant à des lymphocytes.

On voit donc que les lésions produites par les trypanosomes reproduisent les caractères essentiels des lésions syphilitiques avec cette différence que les trypanosomiasés étant des affections à marche plus rapide, les proliférations sont plus diffuses, moins nodulaires, et évoluent rapidement vers la nécrose cellulaire et la résolution.

Ces constatations sont un nouvel argument en faveur de la nature protozoaire du virus syphilitique, en faveur donc du rôle pathogène de *Treponema pallidum*, et par suite en faveur de l'idée que nous soutenons à savoir que toutes les maladies que nous avons groupées sous le nom de maladies bryocytiques, y compris le cancer, sont réellement dues à des protozoaires.

Ces conclusions entraînent la solution de la question importante de la nature spécifique des lésions de la syphilis. La comparaison que nous venons d'établir entre ces dernières et celles des maladies bryocytiques en général, démontrent que toutes ont les mêmes caractères généraux de structure et d'évolution, que, par suite, il ne peut être accordé une valeur spécifique aux lésions de la syphilis. La rapidité dans la marche due à la virulence et à la pullulation plus grandes du virus n'établit que des distinctions secondaires et la syphilis ne présente des néoformations en général nodulaires qu'en raison de la lenteur plus grande de la prolifération.

VI.

Atténuation. Immunisation. Traitement préventif et sérothérapie.

L'immunité naturelle pour la syphilis ne paraît pas exister pour l'espèce humaine. La plupart des espèces animales sont considérées comme réfractaires mais il est possible que l'expérimentation montre que certaines en dehors des singes sont sensibles à la syphilis. Parmi les singes on a établi une échelle de réceptivité: chimpanzé, gorille, orang, macaque, bonnet chinois, papion. L'enfant né sain d'une mère syphilitique présente, d'après la loi de Profeta, un état d'immunité contre la syphilis; cependant l'observation clinique fait voir que cette immunité n'est pas constante et peut être de courte durée puisque des enfants nés dans ces conditions ont pu prendre rapidement la syphilis de leur mère. Chez l'adulte, l'immunisation ne s'établit pas aussitôt après la contamination; nous en avons fourni de nombreuses raisons et nous avons montré qu'elle se produit une vingtaine de jours, en moyenne, avant l'éruption généralisée. Peut-être avant l'apparition de l'immunisation totale se produit-il une immunisation régionale, mais, si cette dernière existe, elle est de bien peu de durée et seulement partielle puisque l'autoinoculation est possible jusqu'au 15^e jour après le chancre, les accidents qui en résultent allant il est vrai en décroissant de volume, mais encore parfaitement visibles.

Cette immunisation acquise dure-t-elle pendant toute la vie de l'individu? Pour répondre à cette question il faudrait que le problème de la guérison possible de la syphilis fut résolu. Si les faits de réinoculation sont exacts, non seulement la syphilis pourrait, comme la variole ou la clavelée, guérir après sa première poussée éruptive; mais encore son immunité ne serait pas indéfinie. L'étude des réactions spécifiques est encore trop peu avancée pour permettre de dire si la syphilis est guérie ou en activité et la recherche du tréponème est beaucoup trop aléatoire. L'examen de la formule hémoleucocytaire ne pourra pas être d'un grand secours car elle ne

paraît présenter ses caractères précis que pendant la syphilis en activité. On peut affirmer toutefois que la grande majorité des syphilitiques demeurent syphilitiques pendant toute leur vie et présentent une immunité acquise totale; cette constatation devra seule être prise actuellement en considération pour la direction du traitement anti-syphilitique.

Peut-on produire une immunité chez des sujets sains sensibles à la syphilis? Existe-t-il un traitement préventif de la syphilis? L'inoculation de chancres successifs permettant d'obtenir des chancres de plus en plus atténués on s'est demandé si le traitement préventif ne pourrait pas être réalisé par l'inoculation de virus atténués susceptibles de produire une pustule d'inoculation sans généralisation consécutive et de constituer ainsi un véritable vaccin.

De même que Pourquier prend, dans la clavelée, le plus atténué des chancres successifs pour l'inoculer à d'autres animaux et avoir ainsi une race de virus atténué très fixe, de même, ne pourrait-on pas inoculer le virus de chancres atténués par ce même procédé et obtenir une race atténuée de virus et assez fixe pour conserver des qualités de vaccin. Les recherches faites avec le virus claveleux ont montré que l'atténuation n'est pas assez fixée pour que l'on soit à l'abri d'un retour brusque de virulence avec éruption généralisée; on ne saurait se flatter d'avoir un véritable vaccin. Metschnikoff et Roux (16) avaient pensé, en inoculant du virus atténué du macaque, limiter l'infection au chancre et développer, sans danger d'infection générale, une immunité susceptible de rendre nulle, pour le chimpanzé, l'inoculation consécutive de virus humain. Malheureusement le virus de macaque inoculé au chimpanzé ne s'est pas limité au chancre; il a produit des lésions ganglionnaires, montrant par là qu'il ne constitue pas un vaccin, mais un simple virus atténué et dont le degré d'atténuation ne saurait être mesuré.

L'inoculation de suc de lésion syphilitique filtré à la bougie Berkefeld qui est dépourvu de virulence, ne détermine aucune espèce d'immunisation. De même les produits gommeux ne renferment aucune substance vaccinante. Le virus chauffé à 51° pendant une heure ne développe aucune action; chauffé pendant une 1/2 heure à 48°, il est encore rendu inoffensif et son inoculation ne produit aucune action préventive. Metschnikoff et Roux ont fait voir que le chauffage du point inoculé ne produit pas de meilleurs résultats: ces auteurs inoculent un papion à la verge puis plongent celle-ci pendant 40^m dans de l'eau à 48 degrés mais ce traitement n'empêche pas l'évolution d'un chancre volumineux. L'application de sublimé à 1‰ pendant 4^m sur la partie inoculée n'a pas atténué le virus, mais une friction sur le point d'inoculation avec de l'onguent mercuriel double ou une pommade au calomel à 1/2, faite 1 h. 3/4 après l'inoculation, a empêché le développement ultérieur du chancre. Cependant la rapidité avec laquelle le virus syphilitique passe dans les espaces lymphatiques et les vaisseaux lymphatiques de la région doit nous rendre assez sceptiques sur le résultat de la friction, d'autant qu'il est difficile de savoir si, après le coït, il s'est produit une porte d'entrée et à quel endroit et cette incertitude rend nécessaire une friction mercurielle de tout le gland et du prépuce.

Neisser a émis l'hypothèse que, peut-être, on obtiendrait l'immunité en inoculant du virus syphilitique à un animal auquel on ferait, en même temps, un traitement mercuriel.

Sérothérapie. Depuis très longtemps ont été tentées des essais de sérothérapie dans la syphilis, en injectant de sérum de mouton, d'agneau, de cheval, sans résultats. De même l'injection à des syphilitiques, de sérum de syphilitiques secondaires ou tertiaires, de liquide d'ascite symptomatique d'hépatite syphilitique, de liquide anniotique de grossesses syphilitiques. Richet (10) injecte le sérum de chiens injectés avec du sang incoagulable de syphilitiques et paraît obtenir quelques résultats. Cet exemple est suivi et, de divers côtés, on injecte à des animaux réfractaires du sérum de syphilitiques, du virus syphilitique et leur sérum est injecté à des syphilitiques, sans succès. De même le traitement tenté par Spitzer basé sur la ressemblance qui existe entre la syphilis et la rage, et qui consiste en des injections répétées de virus syphilitique à des dilutions variant du 20° au 200°, peu de temps après le contage, peut être considéré comme inefficace (Brandweiner). Le

seul traitement curatif c'est le mercure: Levy Bing qui a étudié (Bull. méd. 1905. 12 juillet) l'action du mercure sur les tréponèmes a constaté que cette action était spécifique et rapide: 6 à 7 jours après une injection d'huile grise les tréponèmes, très nombreux dans le chancre, avaient complètement disparu.

Le traitement sérothérapique n'a montré aucune action curatrice.

Ne pourrait-on pas plus facilement arriver à produire un sérum préventif? Neisser à injecté à des singes une grande quantité de sérum du sang ou du sang défibriné de syphilitiques secondaires, sans réussir à déterminer aucune immunité. Finger et Landsteiner n'ont pas été plus heureux.

En décembre 1904 nous avons publié à la Société de biologie de Paris (41) une note qui résumait nos recherches et notre programme, sur la sérothérapie préventive de la syphilis, en nous basant sur nos travaux de sérothérapie anticlavéale (Compt. rend. soc. biol. 1904. 24 déc.). Pour la clavelée, nous avons obtenu des résultats remarquables en ce qui concerne une action préventive immédiate mais de courte durée par injection de sérum d'hyperimmunisé; mais j'ai montré que l'on pouvait obtenir une immunisation définitive par le procédé de la séro-clavelisation, c'est-à-dire par l'inoculation simultanée, mais en deux points différents, de claveau et de sérum préventif. Dans ce dernier cas, la pustule évolue mais il n'y a pas d'éruption généralisée, la maladie demeurant limitée à l'accident local: c'est donc bien une véritable vaccination. Il semble d'ailleurs que pour toutes les maladies bryocytiques il est nécessaire pour obtenir une immunisation définitive qu'il y ait eu évolution d'un accident local d'inoculation. Pour obtenir cette localisation du virus il faut donc empêcher l'évolution du virus dans le sang, c'est-à-dire rendre le sang impropre à la vie du virus lorsque celui-ci viendra se déverser du chancre dans le sang, à la période de résolution. C'est ce que fait l'injection de sérum d'hyperimmunisé (hémio-immunisation). Dans la clavelée, l'injection de sérum et l'inoculation de claveau doivent être faites simultanément, car la période d'incubation de l'éruption est très courte, tandis que pour la syphilis, l'incubation et la localisation dans le chancre et le ganglion étant de 40 à 45 jours, il est sans doute possible de ne faire l'injection de sérum préventif que dans les 10 jours environ qui suivent l'apparition du chancre, l'hémio-immunisation demeurant possible pendant toute la durée de localisation du virus. Dès lors le programme était le suivant: injecter à l'homme contaminé avant l'apparition du chancre ou pendant les dix premiers jours de ce dernier du sérum antisyphilitique de façon à empêcher la généralisation du virus et obtenir par évolution du chancre seul une immunisation définitive par séro-syphilisation, c'est-à-dire par vaccination véritable. Chez l'animal sensible: faire une inoculation de virus et une injection de sérum antisyphilitique soit simultanément soit avec des intervalles variables de façon à réduire la syphilis à l'accident initial et transformer ainsi ce dernier en vaccin.

Il était donc nécessaire de produire d'abord un sérum antisyphilitique: pour l'obtenir on pouvait préparer un animal sensible guéri, comme le macaque, en lui injectant de hautes doses de sang de syphilitiques en pleine, poussées éruptives et surtout en lui injectant sous la peau de grandes quantités de virus syphilitique produit par trituration dans l'eau salée de chancres syphilitiques prélevés chez l'homme ou le chimpanzé de façon à déterminer une véritable hyperimmunisation.

Faute de singes nous avons pris le mouton pour la préparation de ce sérum antisyphilitique: nous avons d'abord commencé à le préparer par injection du produit de trituration de chancres humains aussitôt après biopsie, mais il nous a été impossible d'avoir, régulièrement et en assez grande quantité, des chancres humains pour une expérience concluante. Comme d'autre part nous n'avions pas de chimpanzés susceptibles de nous fournir de véritables récoltes de chancres, nous avons dû préparer notre mouton en lui injectant sous la peau de grandes quantités de sang complet rendu incoagulable et prélevé chez des syphilitiques en éruption dite secondaire, et aussitôt après son prélèvement. J'ai fait ainsi, à un animal, huit injections successives à 8 à 10 jours d'intervalle, de 200 à 250 g de sang. Le sérum prélevé quinze jours après la dernière injection devait être spécifique. Ne possédant de chimpanzés sur qui l'expérimenter, je me suis tourné du côté de la clinique.

J'ai injecté à des syphilitiques de ce sérum antisyphilitique à la dose de 20 c. cubes à des périodes diverses les plus rapprochées possibles du début du chancre. Les injections faites au début de l'éruption généralisée, et dans un cas nous avons fait l'inoculation la veille d'une éruption papuleuse, n'ont pas empêché l'éruption de se produire,

comme il fallait s'y attendre, mais les poussées terminales de l'éruption ont été atténuées et ont eu un aspect maculeux au lieu des larges papules du début. Dans les cas où l'injection de sérum a été faite quelque temps avant le début de l'éruption généralisée c'est-à-dire 30 jours et 35 jours après le début du chancre, la roséole est apparue néanmoins et cela se comprend puisque au moment de l'injection le virus avait déjà traversé le sang et faisait son incubation dans la peau. Au contraire dans deux cas où l'inoculation fut faite 18 et 15 jours après le début du chancre nous n'avons pas vu apparaître d'éruption généralisée après une période d'observation attentive de 2 mois et de 3 mois. Il est bien certain qu'on ne peut tirer aucune conclusion ferme de ces observations, mais les résultats me paraissent suffisants pour encourager dans cette voie ceux qui, plus heureux que moi, ont à leur disposition des chimpanzés et des syphilitiques en nombre assez grand pour assurer la marche régulière de pareilles recherches.

Risso et Cipollina (29) ont employé (Mars 1905) le même procédé que moi pour produire du sérum antisypilitique. Ils injectent de fortes doses de sang débarrassé de syphilitiques secondaires à des animaux dont le sérum aurait été efficace contre des accidents tertiaires. Metschnikoff et Roux (Nov. 1905) ont pu remplir une partie du programme que je m'étais tracé. Ils inoculent des singes inférieurs avec du virus syphilitique; après guérison du chancre, ils leur injectent sous la peau, à plusieurs reprises, du sang entier de syphilitiques à la période d'exanthème et après un traitement de 15 mois ces singes sont saignés et leur sérum inoculé à un chimpanzé auquel on inocule en même temps du virus syphilitique. Malgré l'injection de sérum le chimpanzé a eu, en plus de son chancre et de l'adénopathie régionale, une éruption généralisée. Le mélange in vitro de virus et de sérum antisypilitique n'a pas donné de meilleurs résultats, quoique l'action ait été manifeste pour certains animaux.

Des diverses recherches faites on peut conclure que (le sérum provenant de syphilitiques latents n'étant pas susceptible d'avoir une action préventive pas plus que le sang des syphilitiques en éruption secondaire), si le sérum antisypilitique préparé par inoculation de sang total de syphilitiques secondaires à des animaux refractaires ou immunisés comme le mouton et le macaque, a une action réelle (nos expériences et celles de Metschnikoff et Roux), cette action est trop faible pour produire une action préventive suffisante. Peut-être d'ailleurs les résultats de Metschnikoff et Roux auraient-ils été plus favorables si ces auteurs avaient injecté à leur singe immunisé des doses bien plus élevées, comme nous l'avions fait, de sang de syphilitiques. Il s'agit en effet d'obtenir une hyperimmunisation des animaux qui fourniront le sérum préventif et c'est surtout par inoculation d'une grande quantité de virus syphilitique que l'on pourra obtenir ce résultat. Or le virus étant en très petite quantité dans le sang circulant, même à la période de l'exanthème, le procédé qui consiste à injecter du sang pour hyperimmuniser n'est pas certain d'aboutir à ce résultat même par l'injection d'une très grande quantité de sang. Comme je le disais (41) pour obtenir cette hyperimmunisation il faudrait, à un macaque ayant reçu des inoculations de virus syphilitique en placard 50 à 60 chancres) et guéri de ces chancres, inoculer non du sang de syphilitiques mais de fortes doses de produit de trituration de chancres humains ou de chimpanzé et à 4 ou 5 reprises successives, avec des intervalles de 10 à 15 jours. Plus le macaque serait sensible et présenterait une adénopathie forte après ses chancres et plus l'hyperimmunisation serait forte. Nos expériences pour la clavelée nous ont permis de voir en effet que le sérum est d'autant plus actif que l'animal qui le fournit avait été guéri d'une clavelée plus grave et avait reçu ensuite du virus claveleux plus abondant et plus actif.

Il serait en outre extrêmement important dans l'application de sérum antisypilitique au chimpanzé et à l'homme de tenir compte de la durée de la première et de la 2^e incubation (telle que nous l'avons établie dans ce travail) et non seulement de la 2^e incubation à la peau du virus provenant du chancre mais encore du ganglion régional et des adénopathies généralisées et qui sont en rapport avec les poussées successives de l'exanthème. Nous avons vu en effet que le virus syphilitique se déversait dans le sang d'abord 20 jours après l'apparition du chancre (venant du chancre), puis 30 jours après le chancre (venant de l'adénopathie régionale), puis 50 jours après le chancre (venant de l'adénopathie généralisée). Il faut donc que l'action du sérum antisypilitique s'exerce le plus rapidement possible à partir du début apparent du chancre (car il est nécessaire de compter avec les passages rapides du virus dans le sang) et qu'elle puisse se continuer au moins pendant deux mois à partir de la première injection. Le sérum antisypilitique ne pourra agir en effet que sur le sang (hémio-immunisation) et n'a aucune action sur les points de développement locaux du virus: chancre, ganglion régional, ganglions généralisés, de sorte que le sang devra présenter la même résistance au développement du virus tant que ces foyers seront en activité. Comme le virus arrivé

dans le sang ne fait qu'y passer pour se fixer aussitôt à la peau et aux organes, il serait impossible de remédier à un défaut d'hémo-immunisation puisque le sérum antisypilitique n'est plus atteint par le sérum une fois qu'il a pénétré dans les tissus. Comme règle générale d'une série d'expériences à faire il serait donc nécessaire:

- 1) d'avoir des animaux hyperimmunisés (suivant la méthode indiquée ci-dessus);
- 2) d'injecter à l'animal à immuniser, ou à l'homme contaminé des doses assez élevées de ce sérum d'hyperimmunisé en pratiquant l'injection au moment de la contamination où le plus près possible de ce moment, et en faisant d'autres injections de sérum vers les 15^e, 30^e et 40^e jours, c'est-à-dire tous les dix jours, après le début du chancre.

Bibliographie.

- 1) Lancereaux, Traité de la syphilis. Paris 1872.
- 2) Cornil, Leçons sur la syphilis. Paris 1879.
- 3) Mauriac, Leçons sur les maladies vénériennes. Paris 1883.
- 4) Unna, Die Histopathologie der Haut. VIII. (Traité de Orth.)
- 5) Fournier, Traité de la syphilis.
- 6) v. Düring, Manuel des maladies vénériennes.
- 7) Doehle, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XII. p. 910.
- 8) Robin et Lorrain, Syphilis héréd. du poulmon. (Gaz. méd. de Paris. 1885. p. 186.)
- 9) Gubler, Compt. rend. soc. biol. 1852.
- 10) Richet, Compt. rend. soc. biol. 1895. 12 janvier.
- 11) Winkler, Arch. f. Dermat. 1898. Okt.
- 12) Leredde et Dominici, Compt. rend. soc. biol. 1898.
- 13) Brissaud, Compt. rend. soc. biol. et Ann. de dermat. 1881.
- 14) Omelschenko, Anat. path. de la première période de la syph. (Journ. russe de dermat. T. I. No. 10.)
- 15) Schaudinn et Hoffmann, Deutsche med. Wochenschr. 1905. 4. Mai.
- 16) Metschnikoff et Roux, Mémoires in Ann. de l'Inst. Pasteur. 1905.
- 17) Neisser, Deutsche med. Wochenschr. 1904 u. 1905.
- 18) Finger und Landsteiner, Wien. Akad. d. Wissensch. 1905. No. 14.
- 19) Levaditi, Compt. rend. soc. biol. 1905 et 1906, et Ann. de l'Inst. Pasteur. 1906. 25 janvier.
- 20) Salmon, Débuts du syphilome initial. (Compt. rend. soc. biol. 1905. 1. juillet.)
- 21) Neisser, Inoculations au porc. (Arch. f. Dermat. Bd. IX. Heft 2.)
- 22) Fournier et Raymond, Paralysie générale et syphilis. (Acad. de méd. 1905. Février.)
- 23) Vuillemin, Compt. rend. acad. d. sc. T. CLI. 1905. p. 1567.
- 24) Burnet et Vincent, Compt. rend. soc. biol. T. XLIX. p. 474.
- 25) Levaditi et Manouélian, Compt. rend. soc. biol. 1905. 25 nov. et 1906. 10 fév.
- 26) Kiolemenoglou und v. Cube, Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 1278.
- 27) Wallich et Levaditi, Sur la présence du spir. pall. dans le placenta. (Compt. rend. soc. biol. 1906. 27 janvier.)
- 28) Paschen, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 49.
- 29) Klingmüller und Baermann, Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 21.
- 30) Risso et Cipollina, Rif. med. 1905. 18 marzo.
- 31) Casagrandi, O. et de Lucca, Ann. d'igiene sperim. 1906. Fasc. 1.
- 32) Bosc, F. J., Maladies à sporozoaires. (Arch. de méd. exp. 1901. Mai.)
- 33) —, Des étapes du processus inflammatoire. Introduction générale à l'étude des maladies bryocytiques. (Presse méd. 1903. 14 janv. p. 53.)
- 34) —, Caractères essentiels des sympt. et des lésions de la syphilis. (Compt. rend. soc. biol. 1903. 5 déc.)
- 35) —, Formule hémo-leucocytaire de la syphilis. (Ibid. Juin.)
- 36) —, Des lésions du syst. nerv. central dans la clavelée; leur assimilation avec les lésions de la syphilis et de la rage. (Ibid. 25 juillet.)
- 37) —, Sur les lésions spécifiques du poulmon dans la syphilis héréditaire. (Ibid. 19 déc.)
- 38) —, Des lésions conjonctives de nature clavelleuse. Leur rapprochement avec les lésions sarcomateuses et syphilitiques. (Ibid. 23 mai.)
- 39) —, Signification, structure et évolution du chancre syph. (Ibid. 1904. 2 juillet.)
- 40) —, Recherches sur les lésions du foie dans la syph. héréd. (Ibid. 30 janv.)
- 41) —, Sur la signification des gommès syphil. (Ibid.)
- 42) —, Essai de sérothérapie antisypilitique. (Ibid. 22 oct.)
- 43) —, A propos des lésions histologiques et de la classificat. de la maladie syphilitique. (Ibid. 1905. 22 juillet.)

- 43) Bosc, F. J., *Treponema pallidum* dans les lésions de la syphilis héréditaire grave. Formes dégénératives de tréponèmes et leur ressemblance avec *Spirochaete refringens*. (Ibid. 1906. Février.)
- 44) — —, Gommès syphilitiques et tréponèmes. Structure générale et signification des gommès. (Ibid.)
- 45) — —, Introduction générale à l'étude des maladies bryocytiques. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXXVI. No. 4.)
- 46) — —, Les maladies bryocytiques. [3^e mémoire.] La variole. (Ibid.)
- 47) — —, Etude symptomatique de la clavelée. (Revue de méd. vétér. 1904. Sept.)
- 48) — —, Recherches sur l'étiologie, la pathogénie et le traitement de la syphilis. (Nouv. Montp. méd. 1905. Juillet.)
- 49) Sauerbeck, Beitrag zur pathologischen Histologie der experimentellen Trypanosomeninfektion (mit *Trypanosoma Brucei*). (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. LII. 1905. Heft 1.)

Nachdruck verboten.

Notes sur les cestodes d'oiseaux de l'Oural II

[Académie de Neuchâtel, Laboratoire de Zoologie.]

Par W. Clerc, Dr. ès sc., Ekaterinbourg (Oural).

Avec 31 figures.

Genre *Trichocephaloïdis* Sinitzin.

Trichocephaloïdis birostrata n. sp.

Fig. 1—2.

Cette espèce nouvelle provient de *Tringa minuta*.

Le plus long strobila mesurait 24 mm avec une largeur maximale de 1,5 mm. Les proglottis sont le plus souvent plus larges que longs,



Fig. 1.

Fig. 1. *Trichocephaloïdis birostrata*. Crochet du rostellum.

Fig. 2. *Trichocephaloïdis birostrata*. La poche du cirre et le vagin. p pénis, v.s. vésicule séminale.

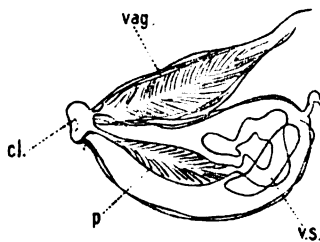


Fig. 2.

cependant les derniers proglottis ont la tendance à devenir tout aussi longs que larges. Le scolex est armé d'un rostellum dont le bouchon musculaire qui porte les crochets est nettement divisé en deux parties par une dépression médiane. Le rostellum sous les autres rapports ne diffère pas du rostellum d'autres cestodes des genres voisins. Les crochets, au nombre de 40, sont longs de 0,044 mm. Ces crochets se trouvent naturellement disposés en deux groupes et en rangée simple. Leurs pointes sont dirigées vers les côtés ventral et dorsal. Le diamètre du scolex est de 0,25 mm, le grand diamètre du rostellum de 0,07 mm, le diamètre des ventouses de 0,12 mm.

Les pores génitaux sont unilatéraux et rejetés du côté dorsal, de la même façon que chez le *Tr. megalocephala* Krabbe. Les conduits sexuels passent au-dessus des vaisseaux excréteurs.

La conformation de la poche du cirre et du vagin rapproche encore plus les deux espèces de *Trichocephaloïdis*. La poche, longue de 0,2 mm, est relativement petite et peu musculeuse. Le penis est court, mais très épais. Il est armé de longues aiguilles qui se trouvent dirigées vers l'extérieur quand le penis est rétracté. A l'intérieur de la poche nous trouvons deux lacets du vaisseau déférent, qui est ici capable de se gonfler, de sorte qu'à un moment donné il joue le rôle d'une vésicule séminale interne. A l'extérieur de la poche le vaisseau déférent forme plusieurs lacets. Les testicules, au nombre d'une vingtaine environ, se trouvent logés surtout dans la partie postérieure du proglottis.

La partie initiale du vagin est élargie et garnie de nombreuses et longues soies, qui se colorent vivement par l'hémalun, comme chez *Tr. megaloccephala*. Cette partie du vagin est dorsale par rapport à la poche du cirre. En se dirigeant vers le milieu du proglottis, le vagin se transforme en un réceptacle séminal.

L'ovaire est double, nettement découpé en lobes; il occupe en largeur tout l'espace entre les vaisseaux excréteurs. La glande vitellogène est également lobée et se trouve au milieu du proglottis. L'utérus est saciforme; il remplit tout le proglottis mûr. Dans les proglottis entièrement mûrs nous observons un fait analogue à celui qui avait été constaté chez *Dilepis* sp. ?¹⁾, c'est-à-dire, les œufs ont ici la tendance à sortir des proglottis avant que ceux-ci se détachent du strobila. L'examen des préparations totales des exemplaires incomplets et sans scolex ferait facilement confondre ces deux espèces, bien différentes par leur caractères anatomiques. Les embryons mesurent 0,042 mm, les crochets embryonnaires 0,02 mm. L'enveloppe moyenne des œufs 0,057 mm; la troisième enveloppe est fusiforme.

Les muscles longitudinaux sont divisés en deux couches, dont l'inférieure est composée d'un petit nombre de faisceaux, soit de 10 à 16.

Genre *Dilepis* Weinland.

Dilepis unilateralis (Rud.).

Fig. 3—4.

Ce petit cestode se trouvait toujours avec le *D. macropeos* Wedl. en quantité tout aussi considérable que celui-ci. Tous les innombrables exemplaires de ma collection se ressemblent beaucoup par leurs caractères externes, ce qui veut dire, à mon avis, qu'on peut avoir également recours à l'habitus des cestodes comme à un caractère utile pour les triages et les déterminations des collections, au moins si l'on connaît les conditions de fixation. Le nombre des proglottis est en moyenne de 110, mais déjà à mi-longueur du strobila on trouve les utérus remplis d'œufs en voie de développement. La longueur du strobila varie de 4 mm à 7 mm, la largeur est plus constante, voisine de 0,35 mm (d'après Krabbe²⁾ 4 mm, 0,5 mm). Le scolex, large de 0,15 mm, est armé d'un rostellum qui porte une vingtaine de crochets disposés en double rangée. Leur forme très typique correspond parfaitement à la fig. 80—81 pl. IV de Krabbe²⁾. Les gros crochets sont particulièrement bien représentés chez Krabbe; quant aux petits crochets, il est extrêmement difficile de saisir leur forme et dimension; il me semble que la différence entre

1) Clerc, W., Contribution à l'étude de la faune helm. de l'Oural. (Rev. Suisse de Zool. 1903. No. 11. p. 341.)

2) Krabbe, Bidrag til Kund. om Fug. Baendelorme. 1869. p. 28.

les gros et les petits crochets n'est pas si considérable que l'indique Krabbe. Pour les gros crochets je trouve le plus souvent une longueur de 0,025 mm, et pour les petits de 0,014 mm (Krabbe 0,22—0,029 mm, 0,007—0,012 mm). Les premiers proglottis s'allongent souvent con-



Fig. 3.

Fig. 3. *Dilepis unilateralis*. Le gros crochet du rostellum.

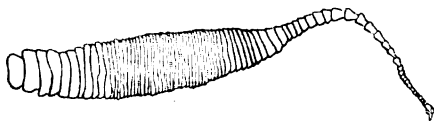


Fig. 4.

Fig. 4. *Dilepis unilateralis*. Strobila avec scolex.

sidérablement; le rapport entre la largeur et la longueur augmente rapidement d'avant en arrière et seulement les tout derniers proglottis regagnent en longueur.

Les pores génitaux sont unilatéraux. Les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs.

La poche du cirre renferme quelques lacets du Vas deferens, qui s'enroule également à l'extérieur. Les testicules, au nombre d'une dizaine, sont relativement gros et logés dans la partie postérieure du proglottis.

L'ovaire est double, lobé et occupe tout le champ médian entre les vaisseaux excréteurs. La glande vitellogène est médiane. L'utérus est sacciforme. Le diamètre des oncosphaeres est de 0,034 mm.

Les muscles longitudinaux sont nettement divisés en deux couches.

***Dilepis recapta* n. sp. — Syn. *Taenia* sp. b. Clerc 1903.**

Fig. 5—6.

Ce petit cestode appartient d'après son anatomie au genre *Dilepis*. Il avait été trouvé déjà une fois en 1901, lors de mon premier voyage dans l'Oural. Tous les exemplaires de la récolte récente sont fortement

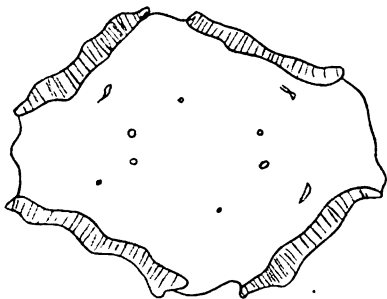


Fig. 5.

Fig. 5. *Dilepis recapta*. Coupe transversale du scolex.

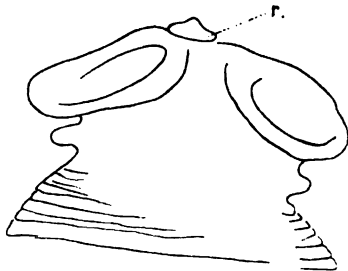


Fig. 6.

Fig. 6. *Dilepis recapta*. Scolex.

contractés et le plus long ne mesurait que 18 mm en long et 1,2 mm en large. Tous les proglottis sont plus larges que longs.

Le scolex, avec un diamètre de 0,38 mm, possède un rostellum rudimentaire. Le diamètre de ce rostellum est de 0,06 mm, sa longueur de 0,03 mm; il n'a point de fibres musculaires qui puissent servir comme rétracteur. Les sacs musculaires ne possèdent que quelques fibrilles.

Les crochets manquent naturellement. Les ventouses sont peu profondes, mais très larges. Le cou en se contractant forme près du scolex un bourrelet caractéristique (fig. 6).

Les pores génitaux sont unilatéraux et les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs. La poche du cirre est petite, dépasse à peine le niveau des vaisseaux excréteurs. Le Vas deferens forme à son intérieur quelques lacets qu'on voit également en dehors de la poche. Les testicules, au nombre d'une quinzaine, se trouvent dans la partie postérieure du proglottis.

Le vagin forme un réceptacle séminal assez grand. L'ovaire est double, découpé en lobes peu nombreux; il occupe toute la largeur du proglottis entre les vaisseaux excréteurs. La glande vitellogène se trouve derrière l'ovaire; elle est imparfaitement découpée en lobes et paraît être simple.

L'utérus est sacciforme. Les embryons mesurent 0,028 mm, les crochets embryonnaires 0,01 mm. Les muscles longitudinaux sont très forts et divisés en deux couches.

Dilepis macropeos (Wedl.).

Fig. 7—11.

Je range cette espèce dans le genre *Dilepis*, duquel elle se rapproche le plus quoique le nombre des testicules et l'existence d'un appareil copulateur particulier exigent peut-être la création d'un nouveau genre ¹⁾.

Le *Dilepis macropeos* est très commun dans les *Ardea cinerea* qui nichent aux bords des lacs de l'autre côté de l'Oural. Le nombre de strobilas habitant un seul oiseau est parfois excessivement grand. Dans un intestin j'ai réussi à récolter jusqu'à 2000 exemplaires de cestodes, dont la majorité était justement le *D. macropeos* et le reste le *Dilepis unilateralis*. L'évaluation du nombre de strobilas se faisait comme suit: on comptait le nombre moyen de scolex fixés par centimètre carré, ensuite on trouvait à peu près la surface de la partie infectée de l'intestin, le chiffre définitif s'obtient par la multiplication. Les portions de l'intestin infectées, lavées et débarassées des scolex, se présentaient criblées d'innombrables et profondes blessures faites par les crochets du *Taenia* en question. Malgré une quantité prodigieuse de strobila je n'ai pas réussi à en trouver un seul qui renfermât des œufs complètement mûrs. Il est très probable que les proglottis mûrs tombent facilement et comme, par une malheureuse coïncidence, les dissections des hérons se faisaient loin de toute habitation et par un fort mauvais temps, il est probable qu'en faisant le lavage après la fixation au sublimé, j'aie perdu la plupart des proglottis libres dans l'intestin, ou qu'ils se soient détachés pendant le lavage.

Le plus long strobila mesurait 54 mm, avec la largeur maximale de 0,3 mm.

Le scolex est très gros par rapport au strobila, il mesure 0,22 mm. Le diamètre du bouchon musculaire du rostellum, large de 0,07 mm.

1) Je laisse autant que possible de côté dans les communications présentes la discussion de la classification des cestodes d'oiseaux. Leur classification, si incomplète et confuse si exige un remaniement considérable, qui serait peut-être même inutile maintenant pour certains genres. vu qu'un très grand nombre d'espèces ne sont pas étudiées anatomiquement et que même la détermination d'un bon nombre d'espèces est extrêmement difficile.

porte 20 crochets disposés en double rangée. La forme des crochets, très caractéristique, correspond à la fig. 84 tab. IV de Krabbe¹⁾, seulement les dimensions d'après mes mensurations sont sensiblement différentes. Pour les gros crochets je trouve 0,040 mm et pour les petits 0,023 mm, tandis que Krabbe donne 0,062 mm et 0,036 mm.

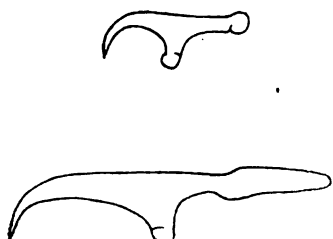


Fig. 7.

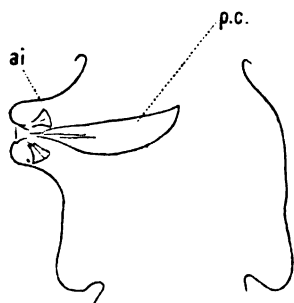


Fig. 8.

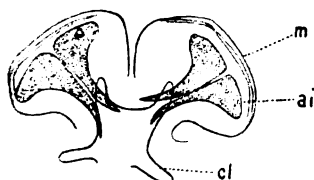


Fig. 10.

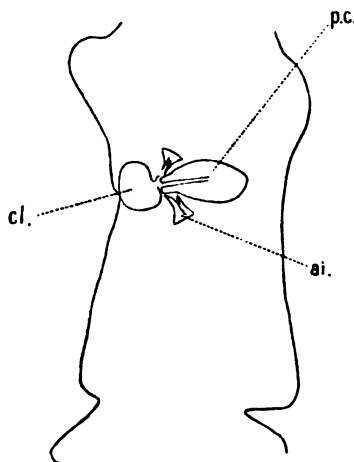


Fig. 9.

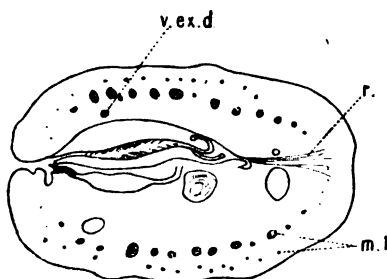


Fig. 11.

- Fig. 7. *Dilepis macropeos*. Crochets du rostellum.
 Fig. 8. *Dilepis macropeos*. Proglottis avec papille génitale. p.c poche du cirre.
 Fig. 9. *Dilepis macropeos*. Proglottis avec la poche du cirre contractée.
 Fig. 10. *Dilepis macropeos*. Aiguillons du cloaque. m muscles, ai aiguillons.
 Fig. 11. *Dilepis macropeos*. Coupe transversale. v.ex.d vaisseau excréteur dorsal, r rétracteur de la poche, m.l muscles longitudinaux.

Le cou est court, les proglottis sont souvent tout aussi longs que larges, même parfois plus longs que larges. Leur nombre s'élève au-dessus de 200. La forme des proglottis dépend beaucoup de l'état de contraction de la papille génitale, qui devient tantôt très grande, tantôt disparaît complètement, de la même façon que chez *Ch. paradoxa* Rud. A côté des orifices génitaux et au fond du cloaque, nous trouvons deux petits sacs, qui renferment chacun une paire de très gros

1) Krabbe, loc. cit. 1869.

aiguillons. La forme des aiguillons et leur disposition sont très typiques (fig. 10). La longueur de l'aiguillon est de 0,022 mm, sa base est large de 0,004 mm. La base et l'intérieur des aiguillons se colorent bien par l'hémalun, mais leur partie superficielle reste toujours incolore et très réfringente. Les sacs sont entourés de plusieurs faisceaux de fibres musculaires, qui sont disposés de telle façon que les sacs doivent s'évaginer à un moment donné. Les cellules glandulaires qu'on observe près des „sacculus accessorius“ des *Hymenolepis* paraissent faire défaut ici.

Les pores génitaux sont unilatéraux; les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs et débouchent dans un vaste cloaque génital. Ce cloaque disparaît presque complètement quand la papille génitale se forme (fig. 8—9). La poche du cirre est grande et dépasse ordinairement le milieu du proglottis; sa musculature consiste en fibres longitudinales formant une couche mince. Le rétracteur est bien développé. Le Vas deferens forme à l'intérieur de la poche 3 à 4 lacets et un nombre plus grand à l'extérieur. Les testicules sont gros, postérieurs et peu nombreux, 6 à 8 au plus. Le vagin possède à son orifice un sphincter aux contours peu précis. Le vagin joue le rôle d'un réceptacle séminal et sa partie distale prend souvent une forme arrondie. L'ovaire est simple et renferme un nombre assez restreint d'ovules. La glande vitellogène est simple et petite. L'utérus est sacciforme. Les embryons mesurent à peu près 0,022 mm; leur enveloppe externe paraît être fusiforme.

Les muscles longitudinaux forment deux couches.

Genre *Choanotaenia* (Raillet) Cohn.

Choanotaenia borealis (Krabbe).

Fig. 12—14.

Cette espèce fut trouvée dans quelques *Emberiza citrinella* et *Motacilla alba*. Le plus grand exemplaire mesurait 30 mm de long avec une largeur maximale de 0,6 mm (d'après Krabbe 20 mm \times 0,8 mm). Le scolex, large de 0,2 mm, est armé d'un fort rostellum qui prend une forme cylindrique à l'état d'extension. Le nombre des crochets du rostellum, disposés en couronne double, varie de 20 à 22; les gros crochets mesurent 0,037 mm et les petits 0,034 mm. D'après Krabbe, la forme et les dimensions des crochets varient beaucoup, mais il est probable qu'il s'agit ici de deux espèces différentes. Comme la forme des crochets de mes exemplaires correspond à la fig. 283 a—b¹⁾ qui sont plus grands, je propose de conserver le nom de *borealis* seulement pour les *Choanotaenia* des passereaux, qui possèderaient les crochets de ce type, quant à la forme c—d, si on la retrouve, elle doit être nommée autrement. Le cou manque presque complètement; le nombre des proglottis n'est pas considérable, leur largeur dépasse peu la longueur, mais les proglottis mûrs deviennent plus longs que larges.

Les pores génitaux sont irrégulièrement alternés et les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs. La poche du cirre, longue 0,17 mm de possède une musculature assez forte. Le Vas deferens forme des lacets à l'intérieur et à l'extérieur de la poche. Les testicules, au nombre d'une douzaine, sont postérieurs. Le vagin, sur la plus grande partie de sa longueur, joue le rôle d'un réceptacle séminal. L'ovaire

1) Krabbe, loc. cit. 1899. pl. X.

est double, découpé en quelques lobes. La glande vitellogène, presque simple, se trouve au milieu de l'ovaire. L'utérus est sacciforme. Les

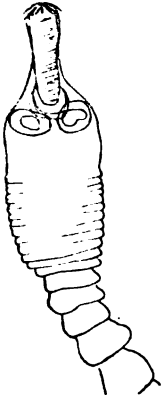


Fig. 12.



Fig. 13.

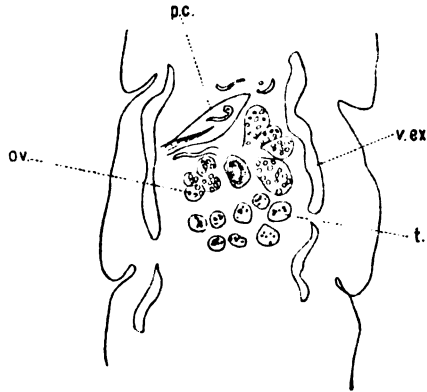


Fig. 14.

Fig. 12. *Choanotaenia borealis*. Scolex avec rostellum évaginé.

Fig. 13. *Choanotaenia borealis*. Crochets du rostellum.

Fig. 14. *Choanotaenia borealis*. Coupe longitudinale. t testicules, ov ovaire.

embryons mesurent 0,030 mm, les crochets embryonnaires 0,014 mm, l'enveloppe externe 0,055 mm.

Les muscles longitudinaux forment deux couches distinctes.

Choanotaenia parina (Duj.).

Fig. 15.

J'ai souvent trouvé dans les *Passer domesticus* et *P. montanus* une espèce qui est, à mon avis, le *T. parina* Duj. Elle n'a pas été décrite jusqu'à présent d'une manière suffisante. Je l'ai trouvée également deux fois dans des mésanges. Le plus long strobila mesurait 50 mm de

Fig. 15. *Choanotaenia parina*. Crochet du rostellum.



long et 0,8 mm de large. Le scolex, large de 0,2 mm, porte 20 crochets disposés en couronne double, leur longueur est de 0,018—0,02 mm (Krabbe donne 0,015—0,017 mm). Les proglottis sont souvent tout aussi longs que larges. Les pores génitaux sont irrégulièrement alternes, et les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs. Le Vas deferens se recourbe en lacets à l'intérieur et à l'extérieur de la poche, qui est longue de 0,17 mm. Il existe un réceptacle séminal. L'ovaire est double, lobé; la glande vitellogène est également double. L'utérus sacciforme remplit tout le proglottis mûr. L'embryon mesure 0,033 mm, son enveloppe externe 0,055 mm, les crochets embryonnaires 0,016 mm. Les muscles longitudinaux sont disposés en deux couches.

Choanotaenia laevigata (Rud.).

Fig. 16—17.

Ce *Choanotaenia* fut trouvé dans *Numenius arquatus*. Le plus gros strobila mesurait 60 mm avec une largeur maximale de 1,2 mm. Le scolex, large de 0,37 mm, est armé d'un rostellum qui porte 20 crochets

disposés en deux rangées peu distinctes. La longueur des crochets varie de 0,094 à 0,11 mm pour les gros, et de 0,09 à 0,099 mm pour les petits. La forme des crochets varie légèrement, mais je n'ai jamais vu la courbure représentée par Krabbe (pl. III, fig. 71). Grâce à l'obligeance de M. Fuhrmann, j'ai pu comparer mes croquis faits à



Fig. 16.



Fig. 17.

Fig. 16. *Choanotaenia laevigata*. Crochet du rostellum.

Fig. 17. *Choanotaenia laevigata*. Crochet du rostellum, variété fréquente.

la chambre claire avec ses figures exécutées d'après le matériel original de Rudolphi, et il ne reste aucun doute que j'ai le véritable *Taenia laevigata* de Rudolphi. Les crochets de ce *Choanotaenia* se rapprochent le plus par leurs formes des crochets des *Choanotaenia nymphaea* Kr., que je possède en quantité.

Les pores génitaux sont irrégulièrement alternes, les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs. La poche du cirre est petite, ne dépassant que très peu le niveau des vaisseaux excréteurs. Le Vas deferens, qui se recourbe deux ou trois fois dans la poche, forme en dehors de celle-ci un grand peloton de canalicules séminaux. Les testicules sont postérieurs et relativement nombreux; une cinquantaine environ. L'ovaire est double, découpé en lobes arrondis; la glande vitellogène est simple, médiane, ses lobes sont peu proéminents. L'utérus est sacciforme; à un moment donné, il prend l'aspect d'un réseau, en formant des diverticules allongés, mais les œufs ne deviennent pas libres, comme c'est le cas pour les *Monopylidium*.

L'embryon mesure 0,057 mm, les crochets embryonnaires 0,022 mm, l'enveloppe externe 0,095 mm.

Choanotaenia arquata n. sp.

Fig. 18.

Ce cestode provient de *Numenius arquatus*. La forme et surtout les dimensions des crochets pourraient le faire prendre pour le *Taenia coronata* Creplin (Krabbe pl. III, fig. 75), mais le nombre des crochets

Fig. 18. *Choanotaenia arquata*. Crochet du rostellum.

chez cette espèce est de 10, tandis que je trouve ici soit 18, soit 20 crochets. La comparaison avec le matériel original de Creplin que j'ai pu faire, grâce à l'amabilité de M. Fuhrmann, prouve d'une façon définitive que nous avons ici une espèce nouvelle.

Le diamètre du scolex est de 0,4 mm, celui des ventouses de 0,17 mm. Le cou est assez long. Les proglottis sont souvent tout aussi

longs que larges. La longueur totale du strobila atteint 40 mm avec une largeur maximale de 1 mm.

Les pores génitaux sont irrégulièrement alternes. Les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs. La poche du cirre renferme un pénis gros; sa longueur ne dépasse pas un tiers de la largeur d'un proglottis en activité sexuelle. Le Vas deferens, recourbé plusieurs fois dans la poche, forme un peloton allongé à son extérieur. Les testicules, au nombre d'une quinzaine, occupent la partie postérieure du proglottis.

Il existe un réceptacle séminal. L'ovaire est double, lobé; la glande vitellogène est simple. L'utérus est sacciforme. Les embryons mesurent 0,052 mm, leur enveloppe externe 0,075 mm. Les muscles longitudinaux se divisent en deux couches.

Genre *Biuterina* Fuhrmann.

Biuterina meropina (Krabbe).

Fig. 19—20.

Cette espèce est facile à déterminer à cause de plusieurs caractères particuliers. Je l'ai trouvée une fois dans *Emberiza citrinella*. Le plus



Fig. 19.

Fig. 19. *Biuterina meropina*. Crochets du rostellum.

Fig. 20. *Biuterina meropina*. Préparation totale de deux proglottis mûrs.

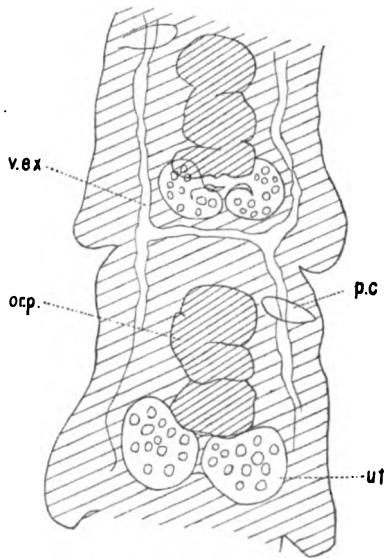


Fig. 20.

long exemplaire mesurait 35 mm, avec une largeur maximale de 0,6 mm. Les proglottis sont souvent tout aussi longs que larges, surtout les proglottis mûrs. Le scolex, dont le diamètre est de 0,2 mm, porte un rostellum globulaire de 0,08 mm de diamètre. Les crochets, au nombre de 60, ont une forme triangulaire caractéristique et se trouvent disposés en deux couronnes. D'après Krabbe, il n'y aurait que 40 crochets. Les gros mesurent 0,025 mm, les petits 0,022 mm (Krabbe 0,027 mm; 0,022 mm).

Les pores génitaux sont irrégulièrement alternes. Les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs. La poche du cirre, longue

de 0,14 mm, renferme quelque lacets de Vas deferens qui, à l'extérieur, forme plusieurs lacets en pelote au voisinage de la poche. Les testicules sont peu nombreux (10—12). L'ovaire est double, non lobé. L'utérus est sacciforme. Au début du développement il se recourbe, ensuite, en se remplissant d'œufs, il se divise en deux parties qui communiquent toutefois toujours par un pont plus ou moins large. En avant de l'utérus se trouve un organe para-utérin bien développé, qui est entouré d'un grand nombre de corpuscules calcaires bacilliformes. Ne possédant pas un matériel suffisamment abondant, je n'ai pas pu étudier avec assez de détails cet organe, qui d'après Fuhrmann, devrait renfermer les œufs mûrs. Les embryons bien formés se trouvaient toujours dans l'utérus. Il est possible que la migration des œufs dans l'organe para-utérin se produise dans les proglottis plus âgés, car il m'est arrivé de voir cette migration deux fois chez mon *Anonchotaenia bobica*, où les œufs restent pourtant ordinairement dans l'utérus derrière l'organe para-utérin. Les œufs 0,040 mm, les crochets embryonnaires 0,017 mm (Krabbe 0,01 mm).

Genre *Idiogenes* Krabbe.

Syn. *Chapmania* Monticelli et *Caprodavainea* Fuhrmann.

En disséquant un grand nombre de *Otis tetrax*, j'ai trouvé en abondance les deux espèces du genre *Idiogenes* connues dans cet oiseau, soit: *Idiogenes otidis* Kr. et *Idiogenes grandiporus* Cholodkowsky. En outre, dans le même oiseau, fut trouvée une troisième espèce, sans aucun doute nouvelle, qui doit être mise dans le même genre. Cette espèce, à laquelle je donne le nom d'*Idiogenes tapika* n. sp., se rapproche par le caractère du scolex des véritables *Davainea* bien plus que les deux espèces citées. Vu que cette espèce entre tout aussi facilement dans les genres *Idiogenes* et *Chapmania*, je propose de réunir ces deux derniers genres en un seul, qui doit porter le nom d'*Idiogenes*, qui est plus ancien.

La diagnose du genre *Idiogenes* pourrait être formulée comme suit:

Scolex et structure des organes génitaux analogues à ceux des *Davainea*. Un organe para-utérin. Utérus sacciforme plus ou moins lobé; pas de capsules parenchymateuses qui logeraient les œufs.

Idiogenes tapika n. sp.

Fig. 21.

La structure particulière des proglottis mûrs rend la détermination de cette espèce très facile.

Par ses caractères externes, elle ne diffère pas des *Davainea*, si fréquents chez les *Gallinacae*, comme *Davainea tetragona*, *retusa* etc. La longueur totale atteint souvent 200 mm et la largeur 3 mm. Les proglottis sont d'habitude plus larges que longs, sauf les derniers, qui peuvent devenir même un peu plus longs que larges. La largeur relative diminue progressivement d'avant en arrière.

Le scolex, large de 0,4 mm, est armé d'un rostellum globulaire à une seule enveloppe musculaire. Le nombre des crochets s'élève à 300 environ. Les crochets sont disposés en deux rangées, ceux de la première un peu plus gros mesurent 0,016 mm. Les crochets des ventouses

sont très petits et excessivement nombreux; ils tombent facilement, de sorte que chez les exemplaires qui ont séjourné plus d'une année dans l'alcool, les ventouses paraissent en être dépourvues.

Les pores génitaux sont irrégulièrement alternes. Les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs.

La poche du cirre est petite et ne dépasse pas le niveau des vaisseaux excréteurs, au moins dans les proglottis en pleine activité sexuelle. Le Vas deferens est contourné à l'extérieur et à l'intérieur de la poche. Les testicules sont nombreux et occupent presque tout le champ dorsal du proglottis.

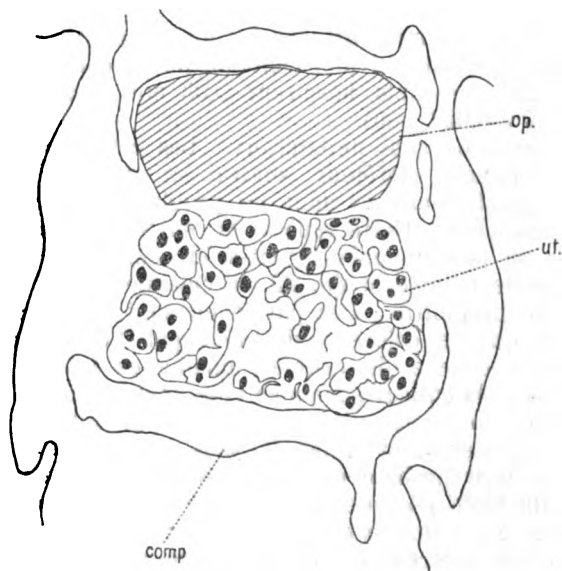


Fig. 21. *Chapmania tapika*. Coupe longitudinale. *comp* commissure postérieure des vaisseaux excréteurs.

Le vagin se transforme en partie en un réceptacle séminal. L'ovaire est double, médian. La structure de l'utérus diffère sensiblement des utérus des *Davainea* typiques. Le sac utérin forme des lobes de dimensions très inégales. Ces lobes restent en communication même dans les proglottis mûrs. Ainsi il n'existe point ici de capsules renfermant des œufs. Cependant il reste toujours entre les lobes une petite quantité de parenchyme qui subit une transformation notable. Les œufs se groupent de 2 à 6 dans chaque lobe sans être cimentés par une masse parenchymateuse. Dans les proglottis mûrs, toute la partie antérieure est occupée par une masse compacte de parenchyme fortement modifié. C'est un véritable organe par-autérin.

Les embryons mesurent 0,064 mm; les crochets embryonnaires 0,028 mm. Les muscles longitudinaux sont faibles et ne se divisent pas en couches distinctes, quoique les faisceaux internes soient plus forts et moins diffus que les faisceaux externes.

Idiogenes grandiporus Cholodkowsky.

Ce cestode, provenant d'*Otis tetrax*, fut déjà décrit par Cholodkowsky¹⁾. Les exemplaires de ma collection ne diffèrent que par les dimensions de certains organes. Comme cela se voit dans ma description, il ne peut pas y avoir de doute que j'ai la même espèce que Cholodkowsky a décrite sous le nom d'*Idiogenes grandiporus*, qui est, à mon avis, une espèce parfaitement distincte de l'*Idiogenes otidis* Kr.

Le plus long exemplaire mesurait 45 mm, c'est-à-dire un peu plus court que les exemplaires étudiés par Cholodkowsky. La largeur maximale observée est d'1,2 mm. Les proglottis mûrs sont souvent plus longs que larges, ce qui correspond à la fig. 1 de Cholodkowsky. Le scolex, large de 0,4 mm, est armé d'un rostellum typique pour les *Davainea*. Nous trouvons ici une centaine de crochets disposés en deux rangées. Les gros crochets mesurent 0,03 mm, les petits 0,022 mm (Cholodkowsky 0,028 mm).

Les pores génitaux sont unilatéraux. Les conduits sexuels passent au-dessus du vaisseau excréteur ventral et du nerf principal. Le vaisseau dorsal paraît manquer dans les proglottis où la poche du cirre est nettement ébauchée. Cette espèce est surtout remarquable, comme on le sait, par un développement tout-à-fait extraordinaire du cloaque génital. Comme le montre la fig. 22, ce cloaque occupe près d'un tiers de la largeur du proglottis. Les parois en sont revêtues d'une épaisse couche de soies qui se colorent vivement par l'hémalun. Le cloaque est entouré d'une couche de cellules, analogues à celles qu'on trouve ordinairement sous la cuticule, mais ici elles sont beaucoup plus allongées et serrées les unes contre les autres. A cette couche de cellules s'ajoutent encore d'autres cellules, dont la nature, sans une coloration spéciale, n'est pas évidente; ce sont probablement des cellules glandulaires.

La poche du cirre possède une forte musculature et un rétracteur bien développé. Le pénis est très gros, armé de courts, mais forts aiguillons. Le Vas deferens forme des lacets à l'intérieur de la poche, ainsi qu'à la sortie de celle-ci. Les testicules sont peu nombreux et logés surtout dans la partie postérieure du proglottis.

La partie initiale du vagin paraît être la continuation du cloaque, car elle est aussi couverte de soies se colorant facilement. Il existe un réceptacle séminal. L'ovaire est simple, médian et renferme un nombre restreint d'ovules. La glande vitellogène est simple. L'utérus se développe en arrière de l'ovaire. D'abord c'est un petit sac arrondi, ensuite il forme un petit nombre de lobes (3—5) qui, définitivement, occupent la partie postérieure du proglottis entre les vaisseaux excréteurs.

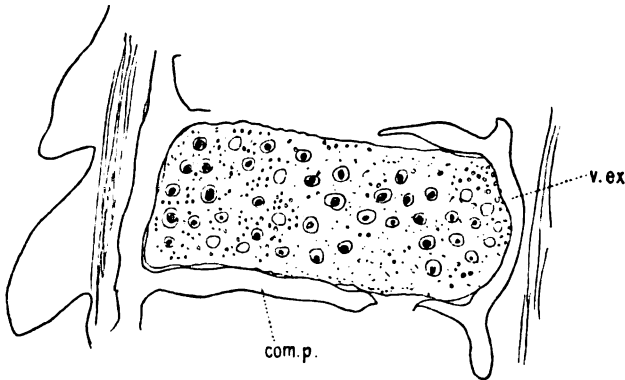
En avant de l'utérus se forme un organe para-utérin, dont la forme rappelle l'organe homologue de quelques *Anonchotaenia*. A l'extrémité antérieure de cet organe, se trouve un amas de corpuscules calcaires, dont plusieurs ont l'aspect bacilliforme. Les embryons mesurent 0,05 mm, les crochets embryonnaires 0,022 mm.

1) Eine *Idiogenes*-Species mit wohlentwickeltem Skolex. (Zool. Anz. Bd. XXIX. 1905. No. 18.)

Genre *Davainea* Blanchard.*Davainea compacta* n. sp.

Fig. 22.

J'ai trouvé ces cestodes deux fois dans les *Oriolus galbula*. Le strobila, d'un aspect rubané, est long de 150 mm et large d'1,3 mm. Le diamètre du scolex est de 0,33 mm. Le rostellum porte 400 crochets environ, disposés en deux rangées. Les gros crochets ont 0,015 mm de long, les crochets des ventouses 0,01 mm. Tout les proglottis sont plus larges que longs.

Fig. 22. *Davainea compacta*. Coupe d'un proglottis mûr.

Les pores génitaux sont unilatéraux, et les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs. La poche du cirre est petite, longue de 0,15 mm; le Vas deferens est contourné à l'intérieur et à l'extérieur de la poche. Les testicules, au nombre de 25 environ, occupent presque tout le champ dorsal du proglottis. Le vagin joue le rôle de réceptacle séminal. L'ovaire est double, médian, et n'occupe qu'un tiers de la largeur totale du proglottis. La glande vitellogène est réniforme. L'utérus se résout en un grand nombre de capsules, dont chacune ne renferme qu'un seul œuf. Le parenchyme qui englobe les œufs devient très compact, de sorte qu'en écrasant les proglottis, il est, pour ainsi dire, impossible de dégager les œufs. Ce parenchyme est excessivement riche en corpuscules calcaires.

Les œufs sont très petits, l'embryon mesure seulement 0,014 mm. Les muscles longitudinaux ne sont pas nettement divisés en deux couches. Dans chaque proglottis il y a une large commissure entre les vaisseaux excréteurs ventraux.

Davainea crassula (Rud.).

Fig. 23—24.

Le plus long strobila de cette espèce, provenant d'un pigeon sauvage, mesurait 150 mm, avec la largeur maximale de 1,6 mm. La largeur augmente très régulièrement d'avant en arrière, et tout le strobila a l'aspect rubané à cause de la faible épaisseur des proglottis. Les proglottis sont habituellement plus larges que longs.

Le scolex est très petit, de 0,14 mm de diamètre. Le rostellum, relativement très grand, est armé de nombreux crochets (400?) disposés

en deux rangées. Les ventouses sont armées de rangées serrées de crochets. Les gros crochets du rostellum mesurent 0,01 mm, les crochets des ventouses 0,008 mm.

Les pores génitaux sont unilatéraux, les conduits sexuels passent entre les vaisseaux excréteurs.

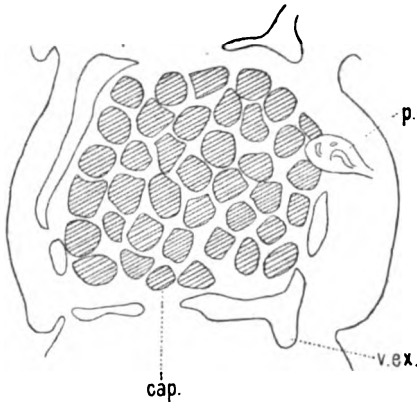


Fig. 23.

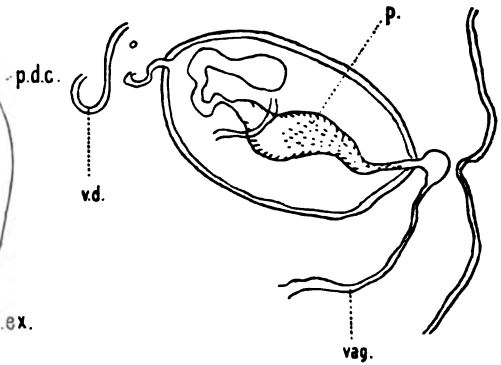


Fig. 24.

Fig. 23. *Davainea crassula*. Coupe d'un proglottis mûr.

Fig. 24. *Davainea crassula*. La poche du cirre et le vagin. p pénis.

La poche du cirre est petite, de 0,17 mm de long. A son intérieur, le Vas deferens forme deux lacets, dont la partie la plus rapprochée du pénis se transforme souvent en une vésicule séminale arrondie. Les lacets du Vas deferens sont beaucoup plus nombreux à l'extérieur de la poche. Les testicules sont relativement peu nombreux, une vingtaine environ. Le vagin est fortement ondulé, et forme au milieu du proglottis un réceptacle séminal. L'ovaire est double, découpé en lobes arrondis, et occupe un tiers environ de la largeur du proglottis. La glande vitellogène est simple.

Les œufs mûrs se groupent de 5 à 8 dans des capsules, dont les parois sont composés de cellules grandes et presque incolores sur les coupes colorées par l'hémalum. Les œufs sont cimentés à l'intérieur de la capsule par une masse qui se colore assez bien, de sorte que la limite entre les capsules renfermant les œufs mûrs est très nette. Le diamètre d'une capsule est d'environ 0,1 mm. Les muscles longitudinaux se divisent nettement en deux couches. Les vaisseaux excréteurs ventraux communiquent par une large commissure dans chaque proglottis.

Genre *Cyclustera* Fuhrmann.

Cyclustera Fuhrmanni n. sp.

Fig. 25-26.

L'unique exemplaire de cette intéressante espèce fut trouvé dans *Botaurus stellaris*. Malheureusement, le scolex manquait, mais les particularités remarquables de son anatomie permettront toujours de la reconnaître sans difficulté. Le strobila, auquel manquait probablement un très petit nombre de proglottis très jeunes, mesurant en longueur 250 mm, les plus larges proglottis 3,2 mm. Tous les proglottis sont fortement aplatis, de sorte que les plus larges ont l'aspect de petites

feuilles rectangulaires. Les proglottis bien développés sont souvent presque aussi longs que larges.

Les pores génitaux sont unilatéraux. Le vaisseau excréteur dorsal paraît faire défaut dans les proglottis où apparaissent les organes génitaux, ainsi il n'existe qu'une seule paire de vaisseaux excréteurs larges, qui sont homologues aux vaisseaux ventraux des autres cestodes. Les conduits sexuels passent au-dessus du vaisseau excréteur. La poche du cirre, longue de 0,4 mm, possède une musculature puissante dont l'épaisseur est de 0,05 mm. La poche forme souvent des ondulations, de sorte qu'on ne la voit tout entière que sur les coupes épaisses. La partie évaginable du Vas deferens, le pénis, parcourt toute la longueur de la poche. Il est couvert de spicules qui se colorent vivement par l'hémalun. A l'extrémité de la poche opposée au pore génital, nous

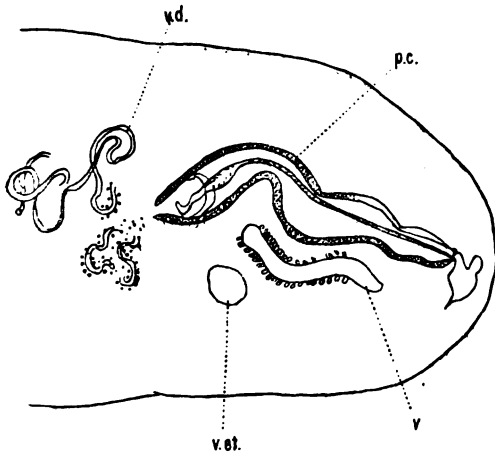


Fig. 25.

Fig. 25. *Cychusteria Fuhrmanni*. Coupe transversale. p.c poche du cirre, v.d Vas deferens, v.ex vaisseau excréteur.

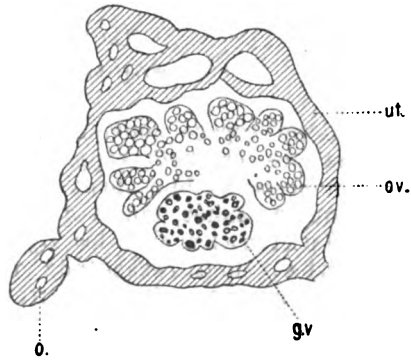


Fig. 26.

Fig. 26. *Cychusteria Fuhrmanni*. Coupe longitudinale. ut utérus, gv glande vitellogène, ov ovaire.

trouvons quelques courts lacets. A l'extérieur de la poche, le Vas deferens est fortement enroulé, ses premiers lacets sont entourés de nombreuses cellules glandulaires.

Les testicules sont très nombreux et répartis dans tout le champ dorsal du proglottis.

Le vagin se trouve au-dessous de la poche du cirre. A son orifice nous trouvons un sphincter globulaire.

Le vagin joue le rôle de réceptacle séminal. Les parois du vagin sont minces et couvertes d'un grand nombre de cellules glandulaires, plus grandes et plus oblongues que celles qui entourent le Vas deferens. L'ovaire est double, recourbé du côté ventral. Il est découpé en lobes arrondis. La largeur de l'ovaire est de 0,38 mm, c'est-à-dire, un peu moindre qu'un tiers de la largeur du proglottis bien développé. La glande vitellogène se trouve au milieu de l'ovaire; ses lobes sont très courts.

L'utérus présente une particularité remarquable. Au début de son développement et au moment où les œufs commencent à y pénétrer, il a la forme d'un anneau et entoure complètement les glandes femelles,

le tout étant rapproché de la face ventrale du proglottis. Le tube utérin se bifurque par places, mais les bifurcations s'anastomosent tout de suite au tube principal. Plus tard l'utérus forme des lobes, qui finissent par remplir tout le proglottis, et la forme annulaire du proglottis s'efface plus ou moins complètement. La fig. 28 représente une coupe longitudinale de *Cyclustera Fuhrmanni*.

Les embryons mesurent 0,032 mm, les crochets embryonnaires 0,013 mm.

Les muscles longitudinaux sont quelque peu différents des muscles de l'espèce type¹⁾. Ici nous ne trouvons pas de division nette en trois couches et les muscles transversaux sont très faibles. Les faisceaux des muscles longitudinaux forment un très grand nombre d'anastomoses obliques entre eux, de sorte que sur les coupes transversales le groupement des fibres longitudinales en faisceaux devient très diffus, ce qui rapproche cette espèce de certains Anoplocephalides. Malgré cette différence, cette espèce nouvelle appartient sans aucun doute au genre *Cyclustera*, dont la diagnose aurait besoin d'être un peu modifiée.

Genre *Angularia* n. gen.

Angularia beema n. gen. n. sp.

Fig. 27—31.

Cette espèce nouvelle fut trouvée dans quelques hirondelles. La forme des crochets rappelle beaucoup la forme de ceux de *Taenia colliculorum* Krabbe, mais chez cette espèce les crochets sont disposés en double rangée, tandis que nous trouvons ici la disposition signalée par Fuhrmann chez les *Gyrocoelia*²⁾. Il me semble impossible que Krabbe, dont l'exactitude des figures et des descriptions a été si souvent prouvée, ait pu se tromper, ou ne pas remarquer un caractère aussi saillant. La longueur du strobila atteint 45 mm avec une largeur de 1,2 mm. Le scolex, large de 0,3 mm, est armé de 56 crochets disposés en une seule rangée recourbée huit fois, tout-à-fait de la même façon que pour les *Gyrocoelia* typiques. La longueur des crochets est variable; les plus gros occupent le sommet de chaque angle que forme la couronne. Les plus gros crochets mesurent 0,029 mm et les plus petits 0,022 mm. Les pores génitaux sont irrégulièrement alternes. Les conduits sexuels passent au-dessus des vaisseaux excréteurs.

La poche du cirre est petite et ne dépasse guère le niveau des vaisseaux excréteurs. La musculature est faible. Le Vas deferens fait quelques lacets à l'intérieur de la poche et un peloton allongé à l'extérieur. Les testicules, au nombre de 20 à 25, occupent surtout la partie postérieure du proglottis.

Le vagin débouche à côté du pénis dans un cloaque peu profond. Le vagin est muni près de l'orifice d'un sphincter globulaire. Le vagin est étroit, sa partie voisine des glandes femelles se gonfle fortement et donne un réceptacle séminal ovale.

L'ovaire est divisé en un grand nombre de lobes et occupe tout l'espace entre les vaisseaux excréteurs du côté ventral. La glande vitellogène est nettement découpée en lobes, qui prennent souvent un aspect pyriforme. Cette glande se trouve au milieu de l'ovaire.

L'utérus est dorsal. Il a l'aspect d'un sac qui forme des lobes irréguliers dans le plan horizontal, et ce n'est que dans les proglottis

1) Fuhrmann, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXVI. 1899.

2) Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXVI. 1899. No. 20/21.

âgés que les lobes se développent dans le sens dorso-ventral. Les œufs sont petits et très nombreux.

Nous observons ici une modification du parenchyme, analogue à celle que Fuhrmann a trouvée chez *Gyrocoelia perversus*. Dans les proglottis où l'utérus n'est pas encore formé, on voit un grand nombre de fibrilles qui se dirigent perpendiculairement vers la cuticule. La



Fig. 27.

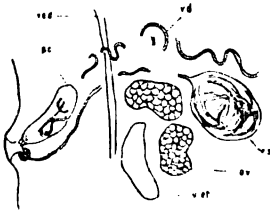


Fig. 29.



Fig. 28.

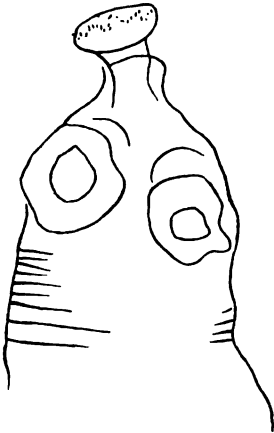


Fig. 31.



Fig. 30.

- Fig. 27. *Angularia beema*. Crochets du rostellum.
 Fig. 28. *Angularia beema*. Rostellum dessiné à la chambre claire.
 Fig. 29. *Angularia beema*. Coupe longitudinale. r.s réceptacle séminal.
 Fig. 30. *Angularia beema*. Coupe longitudinale montrant les lobes de l'utérus.
 Fig. 31. *Angularia beema*. Scolex dessiné à la chambre claire.

transformation du parenchyme en une couche fibrillaire est surtout grande du côté ventral où se forme l'utérus. La couche fibrillaire finit par se transformer en un réseau aux mailles irrégulières qui englobent les diverticules de l'utérus. Les muscles longitudinaux ne sont pas nettement divisés en couches, et les faisceaux sont visibles seulement sur les coupes longitudinales, où l'on voit que les anastomoses obliques entre les faisceaux sont très nombreuses.

Les vaisseaux excréteurs ventraux ont une commissure dans la partie postérieure de chaque proglottis.

Cette espèce diffère du *Choanotaenia* par la configuration du scolex et par la disposition des conduits sexuels; elle diffère également des *Dilepis* par un nombre de caractères plus grand encore. La ressemblance de cette espèce avec les *Gyrocoelia* est sans grande importance. Quant aux autres genres connus, l'assimilation de cette espèce serait encore plus difficile, de sorte qu'il est utile de créer un nouveau genre. En lui donnant le nom d'*Angularia* n. g., nous proposons de formuler la diagnose de ce nouveau genre comme suit:

Crochets du rostellum disposés en une couronne recourbée plusieurs fois en zig-zag. Pores génitaux irrégulièrement alternes. Conduits sexuels passant au-dessus des vaisseaux excréteurs. Utérus muni de lobes très irréguliers.

Nachdruck verboten.

Die Hymenolepisarten der Vögel.

Von Dr. O. Fuhrmann, Académie Neuchâtel.

II. Allgemeiner Teil.

Mit 25 Figuren.

(Schluß.)

Die Muskulatur des Cirrusbeutel ist im nicht kontrahierten Zustand fast immer eine schwache. Sie erscheint in einzelnen Fällen sehr stark entwickelt zu sein, wie z. B. bei *H. villosa*, *H. capitellata* (Cohn, Fig. 37, l. c.) etc., aber in allen diesen Fällen ist der Cirrusbeutel mehr oder weniger kontrahiert. In einzelnen Fällen sieht man die Penistasche von großen Zellen, die wohl Myoblasten sind, dicht umhüllt. Wir finden immer beim Eintritt des Vas deferens in den Cirrusbeutel eine *Vesicula seminalis interna*, welche in gefülltem Zustand von bedeutender Größe sein kann. Dieselbe ist in einigen wenigen Fällen, wie bei *H. lanceolata* und *setigera* mehr oder weniger deutlich in zwei Teile geteilt, von welchen der eine muskulös ist.

Bei *H. carioca* und *H. himantopodis* (s. Nachtrag, Fig. 8) ist ebenfalls der porale Teil der *Vesicula seminalis* stark muskulös, aber eine Teilung derselben in eine muskulöse und eine nicht muskulöse *Vesicula* hat hier nicht stattgefunden.

Die Fortsetzung der *Vesicula seminalis* stellt sich als ein sehr enger, oft ziemlich dickwandiger und steifer Kanal dar, welcher bei ausgestülptem Cirrus dessen inneren Samenleiter bildet. Der Endteil des Vas deferens, d. h. der ausstülpbare Penis ist unbewaffnet oder aber mit zarten Härchen, feinen Dornen oder dicken kegelförmigen Höckern besetzt. Wenn der Cirrus zurückgezogen ist, macht das enge Vas deferens meist eine mehr oder weniger deutliche S-förmige Schlinge.

Wolffhügel¹⁾ glaubt, daß der Bau des Cirrusbeutel, wie er ihn für *D. lanceolata* dargestellt hat, zur Subgenusbegründung vielleicht verwertet

Wolffhügel, K., *Drepanidotaenia lanceolata* Bloch. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. XXVIII. 1900), siehe hier auch Literaturangaben über die Diskussion Wolffhügel-Cohn betreffend das Subgenus *Drepanidotaenia*.

werden könnte. Nun zeigt es sich aber, daß eine derartige Konfiguration bei anatomisch sehr verschiedenen und sehr verschieden bewaffneten *Hymenolepis*-Arten anzutreffen ist. Da bei *Hymenolepis*-Arten eine große langgestreckte Vesicula seminalis interna besteht, so muß die S-förmige Schlinge des Vas deferens, auf welche Wolffhügel namentlich Gewicht legt, bei vielen Arten sich zeigen, namentlich aber bei den meisten Formen mit ziemlich langem Penis.

Auch eine Muskulatur um die Vesicula seminalis interna ist nicht selten; sie besteht aus Ring- und Längsmuskelfasern. Sobald der Cirrusbeutel sehr lang ist und tief ins Markparenchym eindringt, treffen wir immer einen deutlich entwickelten Retraktor des Cirrusbeutels, und in seltenen Fällen, wie z. B. bei *H. himantopodis*, besitzt derselbe noch einen Protraktor, welcher sich einerseits am inneren Ende des Cirrusbeutels, andererseits an der Genitalkloake anheftet (Nachtrag Fig. 13). Bei gewissen Arten findet sich auch ein Retraktor des Cirrus selbst; derselbe kann sich einerseits am Cirruskanal, andererseits am inneren Ende des Cirrusbeutels ansetzen, wie ich solches bei *H. styloides* Fuhrmann, *H. sphenocephala* (Rud.) und *H. megalops* (Nitzsch) beobachtet habe; bei *H. unilateralis* (Rud.) Fuhrmann dagegen sehen wir vom Cirrus aus zahlreiche Retraktionsfasern zum poralen Teil der Cirrusbeutelwandung verlaufen. Im ersten Fall ist es ein Muskelbündel, im zweiten Fall sind es einzelne Fasern, welche den Cirrus zurückziehen. Hier sei noch auf besonders eigentümlich gestaltete oder disponierte Cirrusbeutel einiger *Hymenolepis*-Arten hingewiesen.

Bei *H. medici* (Stossich) sehen wir die sonderbare und seltene Erscheinung, daß der sehr lange Cirrusbeutel in das Markparenchym der vorhergehenden Proglottis eindringt und daselbst bis an das Vorderende derselben vordringen kann. In kontrahiertem Zustand natürlich liegt die Penistasche fast ganz oder ganz in der Proglottis, in welcher der Cirrus ausmündet (s. Nachtrag Fig. 16).

Bei *H. octacantha* (Krabbe) bildet der Cirrusbeutel eine typische Schlinge, während bei *H. fragilis* mindestens 2 Schlingen gebildet werden (s. Nachtrag Figg. 9, 10, 11, 12). Bedeutend stärker gewunden ist aber der Cirrusbeutel von *H. longicirrosa*, welche im Nachtrag näher beschrieben und abgebildet ist (Fig. 17, 18).

Neben dem Cirrusbeutel findet sich öfter ein eigentümliches Organ, der Sacculus accessorius, welches in die Genitalkloake mündet. Einen solchen treffen wir bei *H. flagellata* Fuhrmann, *H. papillata* Fuhrmann, *H. simplex* Fuhrmann (s. Nachtrag), *H. sphenocephala* (Rud.) Fuhrmann, *H. gracilis* (Zeder, Krabbe), *H. sinuosa* (Zeder), *H. fragilis* (Krabbe), *H. octacantha* (Krabbe), sowie bei den zum Subgenus *Echinocotyle* gehörenden Arten, *H. uralensis* Clerc, *H. nitida* (Krabbe), *H. nitidulans* (Krabbe), *H. tenuis* Clerc, *H. Rosseteri* Blanch.

Zwei äußere muskulöse Sacculi finden sich bei *H. bisaccata* Fuhrmann.

Bei einigen *Hymenolepis*-Arten findet sich im Cirrusbeutel ein dem äußeren Sacculus wohl homologes, neben dem Cirrus ausmündendes inneres Blindsäckchen, so bei *H. anatina* (Krabbe), *H. coronula* (Duj.), *H. lobata* Fuhrmann und *H. parvula* Kow.

Der äußere Sacculus, ob einfach oder doppelt, ist immer von einer äußerst mächtigen Muskulatur umgeben, die eine saugnapfähnliche Disposition besitzt. Ausgekleidet ist der Sacculus von feinen Dornen

und in denselben münden mehr oder weniger zahlreiche deutliche Drüsenzellen (Wolffhügel l. c., Clerc l. c.).

Wenn der Sacculus innerhalb des Cirrusbeutels liegt, so zeigt derselbe einen viel einfacheren Bau, indem derselbe zunächst sehr klein und fast ohne muskulöse Umhüllung ist. Er ist aber meist, wie der äußere Sacculus, von feinen Borsten ausgekleidet. Die Ausstülpung dieses Gebildes geschieht durch die Kontraktion des Cirrusbeutels, d. h. durch das zusammengepreßte Cirrusbeutelparenchym. Bei *H. lobata* und *H. coronula* habe ich dieses Gebilde sehr häufig ausgestülpt gesehen und saß dasselbe gleich einer Papille auf der Dorsalseite der Basis des Cirrusbeutels.

Sacculus interna und externa müssen wohl, wie schon bemerkt, homologe Gebilde sein, welche aber entgegen der Ansicht gewisser Autoren (Clerc l. c.) den männlichen und nicht den weiblichen Genitalorganen angehören. Genauer über seine Funktion ist schwer anzugeben, bevor man sein Verhalten während der Kopulation beobachtet hat. Für die Auffassung Clercs würden allerdings meine Befunde bei *H. orthacantha* n. sp. (s. Nachtrag) sprechen, bei welcher um die ausmündende Vagina sich ein muskulöses Gebilde findet, das ganz die Struktur eines Sacculus hat, der sogar von feinen Härchen ausgekleidet ist. Die Frage nach der Zugehörigkeit des Sacculus ist also noch offen.

Um nun zu dem außerhalb des Cirrusbeutels gelegenen Teil des Vas deferens überzugehen, so finden wir, daß dasselbe immer verhältnismäßig kurz ist. Dasselbe zeigt beim Austritt aus dem Cirrusbeutel bei voller männlicher Geschlechtsreife wohl immer eine Vesicula seminalis externa, die meist über, seltener hinter oder unter den Cirrusbeutel zu liegen kommt. Ich habe bei der großen Zahl von mir untersuchten Arten nie ein Fehlen derselben konstatieren können. Cohn (l. c.) gibt zwar an, daß eine Vesicula seminalis fehlt und durch Vas deferens-Schlingen ersetzt ist, bei *H. liguloides*, *H. octacantha*, *H. inflata*, *H. capitellata*¹⁾. Bei den drei letzteren Tänien trifft die Angabe Cohns, wie eigene Untersuchungen zeigten, nicht zu. *H. liguloides* (s. Nachtrag) besitzt eine stark gewundene Vesicula seminalis externa.

Die konstant in der Dreizahl vorhandenen Hoden sind bei voller Geschlechtsreife immer sehr groß, in vielen Fällen die ganze Höhe des Markparenchyms einnehmend. Dabei sind sie nicht immer oval oder

1) Cohn hat ganz übersehen, daß ich *H. capitellata* bereits viel früher eingehend beschrieben habe.

In seiner zusammenfassenden Darstellung der Drepanidotänien gibt Cohn an, daß *Drep. megalorchis*, *Drep. filum*, *Drep. capitellata*, einen kleinen Cirrusbeutel haben, was nicht zutreffend ist, da derselbe bei allen drei Arten in nicht kontrahiertem Zustand weit ins Innere des Markparenchyms eindringt. Uebrigens ist *Drep. filum* keine *Hymenolepis*, sondern eine *Aploparaksis*-Art. Ebenso ist nicht richtig, daß *Drepanidotania octacantha* einen kräftigen muskulösen Cirrusbeutel hat, sondern wir finden eine lange, aber wie bei allen *Hymenolepis*-Arten dünnwandige Penistasche. Cohns Darstellung der interessanten *H. octacantha* ist trotz der weitläufigen Beschreibung nur mangelhaft und unvollständig, denn nicht nur hat er, wie schon Clerc nachgewiesen, die 4 inneren dorsalen und ventralen Muskelbündel übersehen, sondern auch, um ein wichtiges Versehen zu erwähnen, den Sacculus accessorius des Cirrusbeutels, der doch sehr groß ist. Die Zeichnungen seiner großen Arbeit machen übrigens fast alle den Eindruck, daß das Material ein äußerst mangelhaft erhaltenes war und dazu noch die Schnitte nur wenig sorgfältig orientiert wurden. Auf derartiges Material gestützt, langatmige, detaillierte Beschreibungen zu machen, ist nicht ratsam (s. Nachtrag).

sphärisch, sondern können, zwischen die weiblichen Geschlechtsorgane eingekeilt, sehr verschiedene Formen annehmen. In einzelnen Fällen, so bei *H. lanceolata*, *H. megalorchis*, scheinen sie in der Flächenansicht oft stark gelappt zu sein, wobei diese Lappenbildung keineswegs die Folge eines dichten Zusammendrängens der Organe ist. Schwächer entwickelt sind die Ausbuchtungen bei *H. octacantha*. Was aber besonders interessant ist, das sind die Lagebeziehungen der Hoden, nach welchen Clerc und dann nach ihm auch Cohn¹⁾ in etwas modifizierter Fassung, drei Untergruppen zu unterscheiden vorgeschlagen hat.

Die von Cohn angegebene Charakterisierung der drei Gruppen ist, wenn wir nur drei unterscheiden wollen, der Clercs vorzuziehen, doch ist er Clerc gegenüber im Unrecht, wenn er behauptet, daß die Hodenanordnung von Typus *H. liguloides* (Gerv.) weniger häufig ist, als die Anordnung der Hoden in einer geraden Linie (Typus *H. aequabilis* Rud.). Die Untersuchung einer sehr großen Zahl von Arten hat mir gezeigt, daß die Hodenanordnung vom Typus *H. liguloides* die weiter verbreitete ist.

Betrachten wir aber die Gesamtheit der Drepanidotänien, so finden wir, daß eigentlich nicht 3, sondern mindestens 7 Arten der Anordnung der Hoden unterschieden werden können, wie an Hand von Beispielen kurz dargestellt werden soll.

Die Beurteilung der Stellung der Hoden sollte immer an Proglottiden geschehen, in welchen die Geschlechtsorgane, namentlich die männlichen, gut entwickelt sind, in welchen aber das *Receptaculum seminis* noch nicht von Sperma vollständig erfüllt ist.

Da, wo die Proglottiden verhältnismäßig lang sind, finden wir folgende zwei Typen der Anordnung: Es können die beiden antiporalen Hoden so gelagert sein, daß sie nicht neben-, sondern voreinander liegen, und zwar so, daß der vorn gelegene Hoden entweder der Medianlinie mehr genähert liegt als der hintere (Fig. 2 a), oder aber daß derselbe außerhalb des hinteren Hodens sich stellt (Fig. 2 c).

Ersteres Verhalten zeigen z. B. *H. megalorchis* Lühe, *H. microps* (Dies.), *H. coronula* (Duj.), *H. filirostris* Wedl. etc.; letztere Disposition finden wir bei *H. farciminalis* (Batsch), *H. interrupta* (Rud.), *H. longirostris* Rud., *H. megalops* (Nitzsch), *H. gracilis* (Zeder) etc.

In beiden Fällen kann namentlich durch Streckung der Strobila der vorn gelegene Hoden genau vor den hinteren sich stellen. Es scheint übrigens Arten mit schmaler Strobila zu geben, bei welchen dies ständig der Fall ist (Fig. 2 b).

Der äußere Hoden kann sich nun immer mehr auf die Höhe der beiden anderen stellen und kommt schließlich in eine Linie mit diesen zu liegen, wobei wieder zwei Möglichkeiten der Anordnung vorkommen können. Entweder liegen dann 2 der Hoden auf der antiporalen Seite neben dem Keimstock, wie z. B. bei *H. bisaccata* Fuhrmann und *H. micranacristota* (Wedl.) (Fig. 2 d) oder aber so, daß der mittlere Hoden über dem Keimstock in die Mitte des Gliedes zu liegen kommt (Fig. 2 e). Diese letztere Disposition ist sehr verbreitet, wir treffen sie bei *H. Himantopodis* (Krabbe), *H. fragilis* (Krabbe), *H. villosa* (Bloch), *H. aequabilis* (Rud.), *H. tenuirostris* (Rud.), *H. breviannulata* Fuhrmann, *H. microscolecina* Fuhrmann etc.

1) Cohn, L., Helminthologische Mitteilungen. II. (Arch. f. Naturgeschichte. 1904. p. 244.)

Geht nun der 2. Hoden noch weiter poralwärts, so kommt eine Disposition zu stande, wie sie Cohn in den Proglottiden von *H. brachycephala* und in einzelnen Proglottiden von *H. clandestina* konstatieren konnte (Fig. 2 f).

Die porale Migration der Hoden kann aber auch den 3. Hoden betreffen, der seitlich wandert, so daß er über die weiblichen Geschlechtsdrüsen zu liegen kommt, und zwar meist über den poralen Flügel des Ovariums; so bei *H. setigera* (Fröhlich), *H. unilateralis* (Rud.) Fuhrmann, *H. elongata* Fuhrmann (Fig. 2 g). Schließlich können alle 3 Testikel

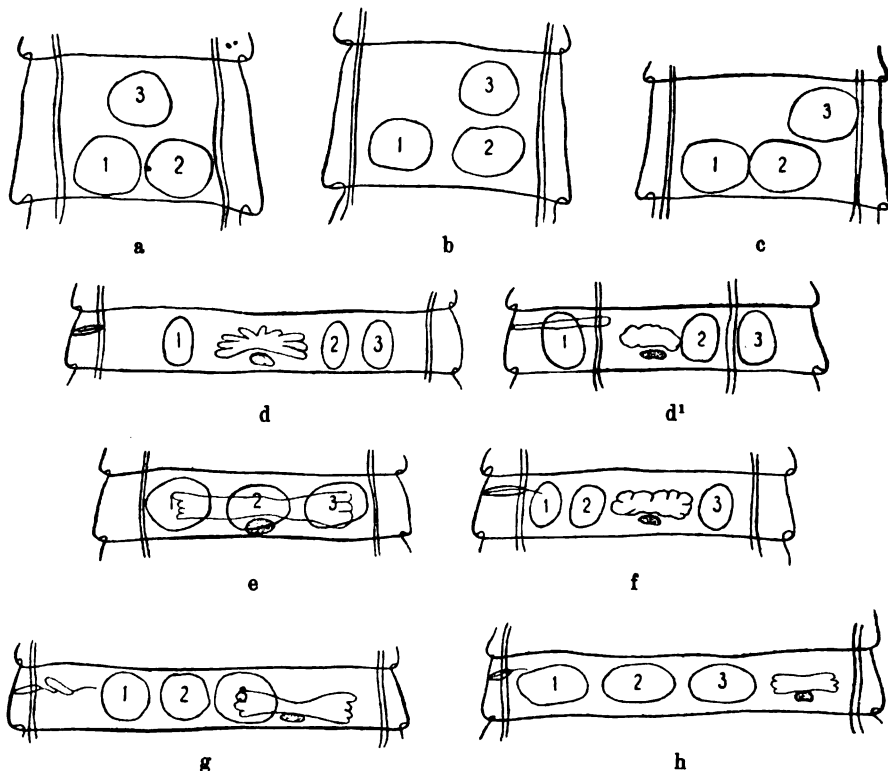


Fig. 2 a, b, c, d, d', e, f, g, h. Die Anordnung der Hoden bei den *Hymenolepis*-Arten.

zwischen Genitalporus und weiblichen Geschlechtsdrüsen liegen, wie dies bei *H. lanceolata* (Goeze) der Fall ist, welche sich durch bedeutende Breite und Kürze der Glieder auszeichnet (Fig. 2 h). Eine besondere Art der Disposition zeigt *H. multiformis* (Fig. 2 d'), bei welcher die seitlichen Hoden außerhalb des Wassergefäßsystems liegen, aber nach der Art der Anordnung zum Typus 3 (Fig. 2 d) gehören.

Diese sieben (8) Dispositionstypen können nun als solche bestehen bleiben, oder aber in den 3 von Cohn vorgeschlagenen Gruppen untergebracht werden. Die Hodendispotion nach dem Typus, wie er in Fig. 2 a, b, c, d dargestellt ist, würde die 1. Gruppe Cohns bilden, die Hodenposition nach Fig. 2 e repräsentiert die 2. Gruppe, und die Fig. 2 g und h würden die letzte *Hymenolepis*-Gruppe darstellen. Für das in Fig. 2 f

dargestellte Verhalten der Hoden wäre dann allerdings noch eine besondere Gruppe zu bilden.

Diesen Gruppen, ob wir nun deren 3, 4, 7 oder 8 unterscheiden, kann der Wert von Subgenera kaum zukommen, da die übrigen morphologischen Verhältnisse in denselben sehr verschieden sein können. Hingegen kann die Hodendisposition für die Aufstellung von Bestimmungstabellen für das an Arten so reiche Genus *Hymenolepis* von Wert sein.

Vergleichen wir die Stellung der Hoden mit der Form der Haken und der Größe des Cirrusbeutels, so sehen wir, daß keine Korrelation zwischen diesen Organen besteht, d. h., daß z. B. bei einem Haken-typus fast alle Stellungen der Hoden möglich sind und die gleiche Hodenstellung nicht notwendig eine bestimmte Gestalt der Haken im Gefolge hat. Dasselbe gilt auch für die Länge und den Bau des Cirrusbeutels (siehe die im Nachtrag und ersten Teil beschriebenen Arten).

Die weiblichen Genitalorgane seien nur kurz behandelt, da sie weder zur Artunterscheidung noch zu einer eventuellen Gruppierung der *Hymenolepis*-Arten von großem Wert sind.

Die Vagina geht meist fast direkt oder mit wenigen Biegungen, noch seltener Windungen (s. Nachtrag Fig. 11 und 19) bildend zum Ovarium und erweitert sich immer zu einem mächtigen Receptaculum seminis, das so stark von Sperma erfüllt sein kann, daß es die übrigen Organe aus ihrer normalen Stellung verdrängt. Seine Gestalt ist gewöhnlich eine eiförmige, ovale oder spindelförmige, selten die eines langgestreckten Schlauches, wie bei *H. bisaccata* und *H. lanceolata*.

In gewissen Fällen zeigt die Vagina in ihrem Anfangsteil, meist vor dem Receptaculum seminis, einen starken Sphincter, so bei *H. Himantopodis*, *H. setigera*, *H. lanceolata*, *H. longivaginata* (s. Nachtrag) und *H. arcuata*. Das Ovarium ist meist undeutlich zweiflügelig, mehr oder weniger tief gelappt, sehr schmal, oder aber auch oft die ganze Breite des Markparenchyms einnehmend. Es kann aber in einzelnen Fällen ganz kompakt und einfach erscheinen, bei anderen Arten ist es sogar unsymmetrisch, indem der antiporale Flügel bedeutend stärker entwickelt ist als der porale, wie z. B. bei *H. amphित्रicha* (Rud.), *H. orthacantha*, *H. fragilis* etc.

Der Dotterstock soll nach Cohn (l. c.) immer eine mehr oder weniger ausgesprochene Zweiteiligkeit zeigen, was nach meinen Untersuchungen aber nichts weniger als allgemein der Fall ist, im Gegenteil erscheint derselbe als eine kompakte, mehr oder weniger gelappte, hie und da nierenförmige kleine Drüse, welche hinter dem Ovarium liegt. Die beiden weiblichen Geschlechtsdrüsen sind fast immer in der Mitte der Strobila gelegen, nur bei *H. lanceolata*, *H. unilaterialis*, *H. setigera* und *H. elongata* findet ein Verschieben nach der antiporalen Seite der Strobila hin statt.

Der Uterus ist im Jugendzustande sehr verschieden geformt, oft gelappt, füllt in reifem Zustande aber meist das ganze Markparenchym sackförmig aus, wobei er sich häufig so stark ausdehnt, daß er die Parenchymmuskulatur bis direkt unter die Körpercuticula drängt, so daß das Glied nur noch einen Eisack darstellt. Cirrusbeutel und Anfangsteil der Vagina mit Receptaculum bleiben in der Regel bestehen, letzteres oft in bedeutendem Umfang. In Ausnahmefällen ist der Uterus sehr klein und umfaßt nur ganz wenige Eier, wie bei *H. pauciovata* Fuhrmann, *H. linea* (Goeze), *H. microps* (Dies.).

Die Oncosphäre ist in ganz reifen Gliedern immer von 3 Hüllen

umgeben, von welchen die mittlere von bedeutenderer Dicke sein kann; die äußere Hülle dagegen wird in einzelnen Fällen spindelförmig mit Polfäden versehen.

Bei den *Hymenolepis*-Arten entwickeln sich immer zuerst die männlichen Geschlechtsdrüsen, deren Entwicklung nicht weit hinter dem Skolex beginnt und je nach der Länge der Strobila mehr oder weniger rasch vor sich geht. Verhältnismäßig weit hinten erst macht sich die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsdrüsen bemerkbar, die in einzelnen Fällen sich sehr rasch vollzieht, so daß zwischen dem Beginn der Entwicklung und der vollen Reife derselben nur wenige Proglottiden liegen. Auffallend ist bei den *Heminolepis*-Arten, daß, wenn die weiblichen Drüsen vollständig entwickelt, die Hoden meist bereits ganz verschwunden oder in voller Regression begriffen sind. So sehen wir, einige Arten ausgenommen, daß ein kleiner vorderer Teil männlich, der größere hintere Teil der Strobila aber vollständig weiblich ist (der bestehenbleibende Cirrusbeutel ausgenommen). Die den Uterus erfüllenden Oncosphären entwickeln sich verhältnismäßig langsam, so daß bei vollständig reifen Exemplaren der größte Teil der Strobila gebildet ist von Gliedern mit gefülltem Uterus und mehr oder weniger entwickelten Eiern.

In seiner großen Arbeit gibt Cohn (l. c. p. 354) eine im Vergleich zu früheren Mitteilungen mehrfach veränderte Liste der nach ihm in das Genus *Drepanidotaenia* gehörigen Arten. Er zählt 21 sichere und 15 unsichere Arten auf.

Aus der Liste der sicheren Arten muß *Drep. inflata* (Rud.) und *Drep. filum* Goeze gestrichen werden, da erstere dem Genus *Diorchis*, letztere dem Genus *Aploparaksis* angehört.

Ebenso muß aus der Liste der unsicheren Arten *Drep. cirrhosa* (Krabbe) und *Drep. crassirostris* (Krabbe) aus der Reihe der Drepanidotänien, d. h. *Hymenolepis*-Arten gestrichen werden, es sind dies ebenfalls *Aploparaksis*-Arten. So hätten wir also nach Cohn 32 *Hymenolepis*-Arten der Vögel.

Die wirkliche Zahl der bekannten Arten ist aber 4mal größer, wie die Durchsicht der sämtlichen Literatur und die Untersuchung einer sehr großen Zahl von Arten gezeigt hat. Nachfolgend die Liste der bis jetzt bekannten Arten nach den Vogelgruppen, welche sie bewohnen, zusammenstellt.

SO. Anseriformes.

(43 Arten.)

H. aequabilis (Rud.)
H. fasciata (Rud.)
H. tenuirostris (Rud.)
H. setigera (Frölich)
H. lanceolata (Goeze)
H. sinuosa (Zeder)
H. microsoma (Creplin)
 **H. micraneristrotia* (Wedl.)
 **H. coronula* (Duj.)
 **H. megalops* (Nitzsch)
 **H. fallax* (Krabbe)
H. gracilis (Zeder, Krabbe)
H. creplini (Krabbe)
H. anatina (Krabbe)
H. liophallos (Krabbe)

H. fragilis (Krabbe)
H. groenlandica (Krabbe)
H. octacantha (Krabbe)
H. compressa (Linton)
 **H. megalhystera* v. Linstow
H. pigmentata (v. Linstow)
H. tenerrima (v. Linstow)
H. pachycephala (v. Linstow)
H. macracanthos (v. Linstow)
H. abortiva v. Linstow
H. † parviceps (v. Linstow)
H. trifolium v. Linstow
H. megalhystera v. Linstow
H. † clausa v. Linstow
H. retracta v. Linstow
H. bilateralis v. Linstow
 **H. teresoides* Fuhrmann
 **H. simplex* Fuhrmann s. Nachtrag

Die mit einem Sternchen bezeichneten Arten haben ein rudimentäres Rostellum oder mehr als 10 Haken am Rostellum.

H. tritesticulata Fuhrmann
H. papillata Fuhrmann
H. flagellata Fuhrmann
H. bisaccata Fuhrmann
H. longicirrosa Fuhrmann
H. longivaginata Fuhrmann
H. orthacantha Fuhrmann
H. parvula Kowal.
H. arcuata Kowal.
H. (Echinocotyle) Rosseteri (Blanch.)

SO. Podictipediformes.
 (6 Arten.)

H. capillaris (Rud.)
H. multistriata (Rud.)
H. capitellata (Rud.)
H. furcifera (Krabbe)
H. capillaroides Fuhrmann
H. prodicipina Scymanski.

SO. Ciconitiformes.

G. Steganopodes.
 (1 Art.)

**H. medici* (Stossich)

G. Phoenicopteri.
 (3 Arten.)

H. liguloides (Gervais)
H. Caroli (Parona)
H. megalorchis (Lühe)

G. Pelargo-Herodti.
 (6 Arten.)

H. filirostris (Wedl.)
H. microcephala (Rud.)
H. unilateralis (Rud.) s. Nachtrag
H. multiformis (Creplin Cohn)
H. elongata Fuhrmann
H. breviannulata Fuhrmann

SO. Charadriiformes.
 (22 Arten.)

G. Charadrii.

**H. villosa* (Bloch)
H. brachycephala (Crepl.)
H. sphaerophora (Rud.)
H. amphitricha (Rud.)
H. longirostris (Rud.)
H. interrupta (Rud.)
 **H. minuta* (Krabbe)
H. brachyphallos (Krabbe)
H. uliginosa (Krabbe)
H. recurvirostrae (Krabbe)
H. himantopodis (Krabbe)
H. clandestina (Krabbe)
H. hirsuta (Krabbe)
H. spinosa v. Linstow
H. styloides Fuhrmann
H. rectacantha Fuhrmann
H. (Echinocotyle) uralensis Clerc
H. (Echinocotyle) nitida (Krabbe)
H. (Echinocotyle) nitidulans (Krabbe)

H. (Echinocotyle) tenuis Clerc
H. dentatus Clerc
H. ambiguus Clerc

G. Larae.
 (5 Arten.)

H. tenuirostris (Rud.)
H. microsoma (Creplin)
H. fusus (Krabbe)
H. Vallei (Stossich)
H. octacanthoides Fuhrmann (s. Nachtrag p. 746)

SO. Ralliformes.
 (1 Art.)

H. poculifera (v. Linstow)

SO. Crypturiformes.
 (1 Art.)

H. pauciovata Fuhrmann

SO. Galliformes.
 (7 Arten.)

**H. villosa* (Bloch)
H. linea (Goeze)
H. exilis (Duj.)
 **H. carioca* (Magalhaes)
H. microps (Dies.)¹⁾
H. Meleagris Clerc
H. musculosa Clerc

SO. Columbiformes.
 (4 Arten.)

H. sphenoccephala (Rud.)
H. microcolecina Fuhrmann
H. armata Fuhrmann
H. rugosus Clerc

O. Coracornithes.
 (23 Arten.)

H. stylosa (Rud.)
H. fringillorum (Rud.)
H. undula (Rud.)
H. naja (Duj.)
H. serpentulus (Schrank)
H. farcinalis (Batsch)
H. Bilharzii (Krabbe)
H. petrocinciae (Krabbe)
H. orientalis (Krabbe)
H. hemignathi Shipley
H. septaria v. Linstow
H. leptoptili v. Linstow
H. polygramma (v. Linstow)
H. parvirostellata v. Linstow
H. dahurica v. Linstow
H. pellucida Fuhrmann
H. uncinata Fuhrmann
H. brasiliense Fuhrmann
H. brevis Fuhrmann
H. caprimulgorum Fuhrmann
H. interruptus Clerc²⁾
H. intermedius Clerc
 **H. spec. aus Tichodroma* Wolffhügel

1) Wie die Untersuchung der Originale gezeigt hat, ist *H. tetraonis* Wolffhügel identisch mit *H. microps* Dies.

2) Durch Rudolphi ist der Speciesname *interruptus* bereits an eine *Hymenolepis*-Art vergeben, der Name muß also geändert werden.

Im ganzen sind also bis jetzt 122 Arten bei Vögeln bekannt. Betrachten wir noch kurz ihre Verteilung in den verschiedenen Vogelgruppen, so fällt uns zunächst auf, daß bei den *Ratitae*, bei Tag- und Nachtraubvögeln, bei *Procellariiformes*, *Gruiformes*, *Psittaciformes* keine *Hymenolepis*-Arten bekannt sind.

Die Zahl der Vertreter in den übrigen Vogelgruppen ist aus obiger Liste ersichtlich. Bei den *Anseriformes* gehören 43 Arten von 70 bis jetzt bekannten Tānienarten dem Genus *Hymenolepis* an, bei den *Podicipediformes* 6 von 17 Arten, bei den *Ciconiiformes* 10 von 40 Arten, bei den *Charadriiformes* 22 von 87 Arten, bei den *Larae* 5 von 30 Arten, bei den *Ralliformes* 1 von 9 Arten, bei den *Crypturiformes* 1 von 5 Arten, bei den *Galliformes* 7 von 37 Arten, bei den *Columbiformes* 4 von 17 Arten, bei den *Coracornithes* 23 von 127 bis jetzt aus dieser Vogelgruppe bekannten Cestodenarten. Wie aus obigen Angaben hervorgeht, sind *Hymenolepis*-Arten besonders häufig, namentlich bei den *Anseriformes*, dann auch bei den *Podicipediformes* und den *Charadriiformes*.

Bei der großen Zahl von Arten im Genus *Hymenolepis* wäre es angezeigt, eine Aufteilung derselben in Untergruppen vorzunehmen. Wie schon früher bemerkt, hat Cohn das Genus in die beiden Subgenera *Hymenolepis* und *Drepanidotaenia* aufgelöst, doch haben wir gezeigt, daß diese Aufteilung nicht haltbar ist.

Die Charaktere, nach welchen das Genus in Untergruppen zu teilen ist, müssen, wenn immer möglich, solche sein, welche sich leicht erkennen lassen, und so käme namentlich die Form der Haken in Betracht, die Disposition der 3 Hoden und bei vorsichtiger Anwendung auch die Länge des Cirrusbeutels. Teilen wir nun aber nach dem einen oder anderen dieser Charaktere ein, so zeigt es sich immer, das z. B. bei derselben Hakenform die Disposition der Hoden oder die Länge des Cirrus eine sehr verschiedene ist, oder daß bei gleicher Cirrusbeutelänge die übrigen Charaktere vollkommen divergent sind. Nehmen wir z. B. den so charakteristischen *Sacculus accessorius* als Subgenuscharakter, so sehen wir, daß derselben bei sehr verschieden bewaffneten und anatomisch divergenten Formen vorkommt. Es kann im höchsten Fall die kleine Untergruppe der *Echinocotyle* als eine natürliche gelten, indem sich hier ein bestimmter Haketypus, die Bewaffnung der flachen Saugnäpfe eine einheitliche Hodendisposition und die Existenz eines *Sacculus accessorius* als Merkmale der sehr wenig zahlreichen Arten aufstellen lassen. So könnten also die Hakenform, die Hodendisposition und die Länge des Cirrusbeutels höchstens zur Aufstellung von Bestimmungstabellen Verwendung finden und nicht zur Begründung einigermaßen natürlicher Subgenera.

Das Genus *Hymenolepis* bildet mit den Genera *Aploparaksis* Clerc, *Diorchis* Clerc und *Oligorchis* Fuhrmann eine sehr natürliche Gruppe, welche manchen gemeinsamen Zug in der Art der Bewaffnung und der Anatomie zeigt und deshalb sehr wohl eine besondere Unterfamilie der Cyclophylliden zu bilden berechtigt ist.

Die Diagnose derselben würde lauten: Subfamilie *Hymenolepinae*. Cestoden mit selten unbewaffnetem Skolex, meist mit einem einen einfachen Hakenkranz tragenden Rostellum; Hals kurz, Glieder immer breiter als lang. Die Genitalporen münden immer einseitig; die Geschlechtsgänge gehen über die beiden Längsstämme des Wassergefäßsystems und den Längsnerven durch. Die Hoden in der Zahl von 1–4; Vas deferens immer verhältnismäßig kurz mit Samenblase. Der

Uterus sackförmig; die Eier mit drei Hüllen. Die Muskulatur besteht aus zwei Längsmuskellagen, einer inneren Transversalmuskulatur, Dorsoventralmuskulatur und häufig einer äußeren Diagonalmuskulatur.

Genus *Aploparaksis* Clerc¹⁾ 1903 (*Monorchis* Clerc 1902).

Verhältnismäßig kleine schmale Cestoden mit einer einfachen Hakenkrone am Rostellum. Haken von bestimmter charakteristischer Form (Typus IV). Ein dorsaler Hoden; Vas deferens kurz, mit großer Samenblase. Weibliche Geschlechtsdrüsen ventral. Uterus sackförmig.

Typische Art: *A. filum* (Goeze).

Die weiteren Arten: *Apl. filum* var. *pseudofilum* Clerc, *Apl. crassirostris* (Krabbe), *Apl. hirsuta* (Krabbe), *Apl. Dujardini* (Krabbe), *Apl. sphaerophora* (Rud.), *Apl. penetrans* Clerc, *Apl. cirrosa* (Krabbe), *Apl. rhomboidea* (Duj.), *Apl. birulai* v. Linst., *Apl. diminutus* v. Linst.

Genus *Diorchis* Clerc¹⁾ 1903.

Cestoden mit einfacher Hakenkrone am Rostellum. 2 Hoden in jeder Proglottis. Vas deferens kurz mit Samenblase. Uterus sackförmig. Innere Parenchymlängsmuskulatur aus nur 8 Bündeln bestehend.

Typische Art: *D. acuminata* Clerc.

Die weiteren Arten: *D. inflata* (Rud.)²⁾, *D. parviceps* v. Linst., *D. sibirica* v. Linst., *D. serpentata* v. Linst., *D. (?) occlusa* v. Linstow.

Genus *Hymenolepis* Weinland (Blanchard).

Der Skolex ist unbewaffnet oder mit einfachem (meist aus 10 Hacken bestehendem) Hakenkranz am Rostellum. 3 Hoden in jedem Gliede; Vas deferens kurz mit Vesicula seminalis interna und externa. Uterus gefüllt, sackförmig.

Typische Art: *H. diminuta* (Rud.).

Die weiteren 122 Arten siehe Liste weiter oben (sich nur auf *Hymenolepis*-Arten der Vögel beziehend).

1) Clerc, W., Contribution à l'étude de la faune helminthologique de l'Oural. (Revue suisse de Zoologie. T. XI. 1903. p. 241.)

2) In einer kürzlich erschienenen Arbeit von O. von Linstow (Neue und bekannte Helminthen. Zoolog. Jahrb. Bd. XXIV. 1906) gibt derselbe eine Beschreibung von *H. inflata* Rud., welche er wie Cohn entgegen den Angaben von Jacobi*) als dreihodige Tänie beschreibt. Die Untersuchung der Rudolphischen Originale dieser Tänie hat mir gezeigt, daß die Beschreibung Jacobis vollkommen richtig ist, und daß von einem 3. Hoden nicht die Rede sein kann. Derselbe ist weder vor dem antiporalen Hoden, wie Cohn angibt, noch in einer Linie mit den anderen beiden Hoden angeordnet, wie v. Linstow zeichnet. Auffallend ist nur die geringe Größe der Haken, die wohl auf einem Messungsfehler beruht. Jacobis Angaben wären dahin zu ergänzen, daß eine deutliche Vesicula seminalis externa besteht, daß ferner die sehr typische Anschwellung an der Basis des Cirrus leicht bedornt ist, und daß bei ganz reifen Eiern die fadenförmigen Anhänge länger sind. Der Cirrusbeutel ist bedeutend länger als Jacobi ihn zeichnet. Die v. Linstowsche Art stimmt mit dem Typus von *H. inflata* überein in Zahl, Gestalt und Größe der Haken (die Angabe, Haken 0,575 mm lang, ist offenbar ein Druckfehler), in der dorsalen Lage des Dotterstockes, den langen fadenförmigen Anhängen der Eier. Daraus schließe ich, daß v. Linstow die wirkliche *T. inflata* Rud. vorlag, daß er aber die Vesicula seminalis externa für den mittleren 3. Hoden gehalten, und als Vesicula seminalis externa bezeichnet, den inneren Teil des bis an das gegenüberliegende Wassergefäß reichenden Cirrusbeutels der von einer langgestreckten Vesicula seminalis interna erfüllt ist.

So ist also *T. inflata* Rud. eine wirkliche *Diorchis*, wie Jacobi und nach ihm Clerc gezeigt haben.

*) Jacobi, A., Ueber den Bau der Taenia inflata Rud. (Zoolog. Jahrb. Bd. XII. 1898.)

Subgenus *Echtnocotyle* (Blanchard) 1891, Clerc 1903.

Skolex mit 10 Haken von bestimmtem Typus (V); mit flachen, am Rande und in der Mitte mit feinen Häkchen bewaffneten Saugnäpfen. Immer ein Sacculus accessorius.

Typische Art: *Ech. Rosseteri* Blanchard.

Die weiteren Arten: *Ech. nitida* (Krabbe), *Ech. nitidulans* (Krabbe), *Ech. uralensis* Clerc, *Ech. tenuis* Clerc.

Genus *Oligorchis* Fuhrmann¹⁾.

Tänien mit einfachem Hakenkranz. 4 Hoden in jedem Gliede, Vas deferens kurz mit Vesicula seminalis. Uterus sackförmig.

Typische, bis jetzt einzige Art: *O. strangulatus* Fuhrmann.

III. Nachtrag.

In den nachfolgenden Zeilen sollen zunächst nachträgliche Bemerkungen über einige im ersten Teil (Bd. XLI. p. 352) dieser Arbeit neu beschriebene Arten, kurze Angaben über einige interessante, bereits bekannte, Arten gemacht, sowie einige neue Arten beschrieben werden.

Hymenolepis microscolecina Fuhrmann.

Syn. *H. uncinata* Fuhrmann. (Diese Zeitschrift. Bd. XLI. p. 441.)

Wie mir Dr. Alb. Hassall (Washington) gütigst mitteilt, ist der Name *H. uncinata* bereits von Stieda 1862 für eine in Mäusen lebende Art dieses Genus vergeben, so daß eine Namensänderung notwendig wurde.

Es ist außerdem die Zahl der Haken zu berücksichtigen, indem dieselbe nicht 60, sondern 10 beträgt.

Hymenolepis caprimulgorum Fuhrmann.

(Diese Zeitschrift. Bd. XLI. p. 441.)

Bei dieser Tänie habe ich nachträglich den Skolex gefunden; derselbe hat einen Durchmesser von 0,14 mm und besitzt ein mächtiges Rostellum, das mit zehn 0,014 mm langen Haken bewaffnet ist. Dieselben zeigen eine *H. brasiliense* Fuhrmann ähnliche Form, nur ist der Haken teil nicht länger als der vordere Hebelast, und der hintere Hebelast ist ebenfalls kürzer als bei obengenannter Tänie.

Hymenolepis unilateralis (Rudolphi).

Syn. *H. ardeae* Fuhrmann. (Diese Zeitschrift. Bd. XLI. p. 451.)

Die Untersuchung des Originalmaterials dieser Tänie, welches ich dem Entgegenkommen der Direktion des Museums für Naturkunde verdanke, hat gezeigt, daß die von Krabbe²⁾ als *Taenia unilateralis* Rud. beschriebene Form nicht dem Typus entspricht, weshalb dieselbe den Namen *T. campylancristrota* Wedl. der von Krabbe als Synonym zu *T. unilateralis* (Rud.) Krabbe erkannt wurde, annehmen muß. Dagegen hat sich aber gezeigt, daß die von mir im ersten Teil dieser Arbeit beschriebene *H. ardeae* Fuhrmann identisch ist mit der obengenannten Rudolphischen Art.

1) Fuhrmann, O., Die Tänien der Raubvögel. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. p. 80.)

2) Krabbe, H., Bidrag til Kundskab om Fuglenes Baendelorme, 1869.

Hymenolepis arcuata Fuhrmann.

(Diese Zeitschrift. Bd. XLI. p. 353.)

Auch von dieser Art habe ich nachträglich den sehr kleinen 0,09 mm im Durchmesser messenden Skolex gefunden. Die Zahl der Haken ist 10, ihre Größe 0,02 mm. Leider konnte infolge Zerstörung des Präparates die Form der Haken nicht bestimmt werden.

Hymenolepis liguloïdes (Gerv.) u. *Hymenolepis Caroli* (Par.).

Fig. 3—7.

In seiner hier schon öfter erwähnten Arbeit „Zur Anatomie und Systematik der Vogelcestoden“ gibt Cohn eine eingehende Beschreibung obiger Art, die aber in vielen Punkten vollkommen von meinen Beobachtungen an *H. liguloïdes* abweichen, weshalb ich hier kurz auf die Differenzen eingehen will. •

Mein Material erhielt ich von Prof. Parona (Genua) und ist dasselbe das Originalmaterial von *T. Caroli* Parona, von welcher Lühe und Cohn sagen, daß sie identisch ist mit *H. liguloïdes* (Gerv.).

Die Untersuchung des mit 8 Haken bewaffneten Skolex ergab die scheinbare Identität der von mir untersuchten Tänie mit den von Lühe gesammelten und von Cohn anatomisch untersuchten Cestoden. Die Haken sind bei meinem Material allerdings nur 0,11 statt 0,13 mm lang; die Form derselben ist dieselbe, nur sind sie etwas eleganter gebaut als Lühe¹⁾ sie zeichnet.

Die Glieder sind äußerst kurz und in den geschlechtsreifen Gliedern nur 0,04 mm lang und 1,4 mm breit, so daß eine Gliederung mit bloßem Auge nicht sichtbar ist. Wenn die Glieder, die von Cohn in Fig. 1 und 3 (Taf. XXVIII) gezeichneten Längen- und Breitenproportionen besäßen, hätte sie Gervais sicher nicht *T. liguloïdes* genannt.

Uebrigens sagt Cohn, Lühe zitierend, daß die Glieder 8—10mal so breit als lang sind; bei meinem offenbar ziemlich kontrahierten Material sind sie sogar 35mal so breit als lang. Auch die ganz reifen mit Oncosphären erfüllten Glieder zeigen normalerweise keine bedeutend größere Länge (0,2 mm bei einer Breite von 2 mm), Glieder von 0,7 mm Länge müssen anormal gestreckt sein, es sei denn, daß es die allerletzten reifen Glieder seien. Cohn besaß aber keine reifen Exemplare.

Cohn sagt von der Längsmuskulatur, daß dieselbe streng einschichtig sei; ich glaube, daß eine solche Disposition bei keiner *Hymenolepis*-Art vorkommt, und die Untersuchung zeigt auch, daß den starken bänderförmigen und radiär gestellten Muskelbündeln (Fig. 3) außen kleine Muskelbündel aufsitzen, welche die äußere Längsmuskelzone der *Hymenolepis*-Arten repräsentieren. Gleiche Verhältnisse und Form der Muskulatur treffen wir auch bei *H. megalops*. In beiden Fällen ist die Disposition in zwei Muskelzonen sehr undeutlich und deshalb von Cohn wohl übersehen worden. Die Transversalmuskeln sind sehr schwach entwickelt.

Trotz der starken Kontraktion der Glieder unseres Cestoden und deren bedeutenden Kürze auch bei nicht kontrahiertem Zustande sind die beiden antiporalen Hoden einer vor dem anderen gelegen, so daß es also nicht ganz richtig ist, wenn man die Hodendisposition allein aus

1) Lühe, M., Beiträge zur Helminthenfauna der Berberei. (Sitzungsber. Akad. der Wiss. Berlin. Bd. XL. 1898. p. 620.)

dem Längen- und Breitenverhältnis der Glieder zu erklären sucht (s. allg. Teil). Wenn nun Cohn angibt, daß das Vas deferens in zahlreichen Windungen und Schlingen verläuft und einen Knäuel bildet, so ist dies für unser Material nicht richtig und kommt bei *Hymenolepis*-Arten nicht vor, entgegen der Ansicht Cohns, welcher im allgemeinen Teil seiner Arbeit noch andere Arten anführt, die derartig disponierte Samenleiter haben sollen (s. allg. Teil). Bei unserer Tänie ist das Vas deferens so stark von Sperma erfüllt, daß sein Durchmesser 0,4 mm beträgt, also der Länge der Proglottis entspricht; die Biegungen desselben werden so notwendigerweise in die Querschnittebene verschoben und sieht man, daß das ganze Vas deferens einfach zu einer Vesicula seminalis

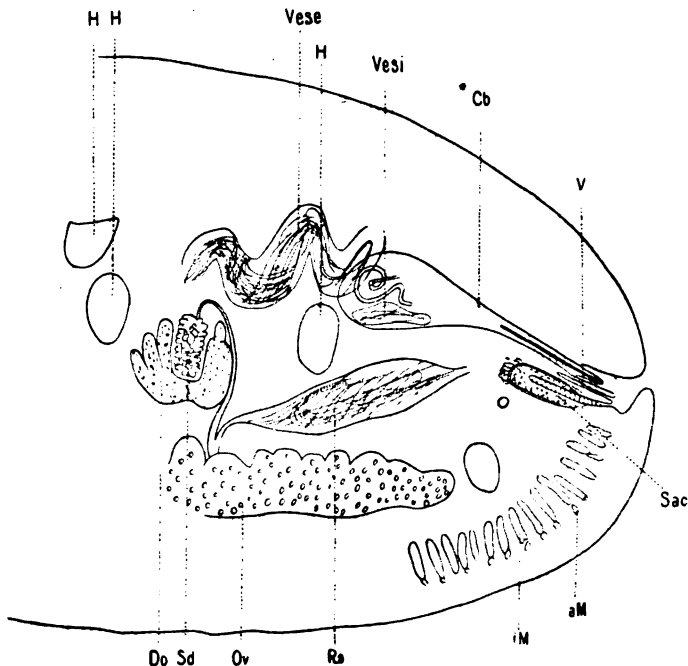


Fig. 3. Querschnitt durch *Hymenolepis Caroli* Parona. *iM* innere Längsmuskulatur, *aM* äußere Längsmuskulatur, *Cb* Cirrusbeutel, *Vesi* Vesicula seminalis interna, *Vese* Vesicula seminalis externa, *H* Hoden, *V* Vagina, *Rs* Receptaculum seminis, *Ov* Ovarium, *Do* Dotterstock, *Sd* Schalendrüse, *Sac* „Sacculus“.

wird, die in wenigen starken Biegungen zum Cirrusbeutel verläuft. Von dem eigentümlich struierten, vor dem Cirrusbeutel gelegenen Teil des Vas deferens, den Cohn beschreibt, habe ich nichts gesehen, auf seinen beigegebenen Figuren ist übrigens auch nichts derartiges zu bemerken. Der Cirrusbeutel ist sehr zartwandig, keulenförmig, 0,5 mm lang, er enthält eine große Vesicula seminalis interna und ein stark aufgerolltes, starkwandiges, enges Vas deferens. Der Cirrusbeutel ist also groß und keineswegs schwach entwickelt, wie Cohn sagt. Der Penis, der fein bedornet ist, mündet, wie Cohn richtig bemerkt, in einen kurzen Kanal, der in die Genitalkloake mündet, also Verhältnisse zeigt, wie wir sie bei den *Tetrabothrius*-Arten treffen, wo dieser Kanal sehr muskulös und von uns männlicher Kloakenkanal genannt wurde.

Ventral von dem Cirrusbeutel mündet ein eigentümlich struiertes Organ in die Genitalkloake, das von Cohn nicht erwähnt wird. Es ist dies ein auf Quer- und Flächenschnitten schlauchartiger Blindsack, der starkwandig und von kurzen Dornen ausgekleidet ist. Umhüllt wird derselbe von deutlichen zahlreichen Drüsenzellen, die sich teilweise dunkel färben

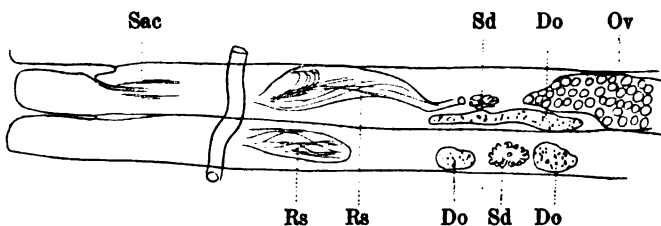


Fig. 4.

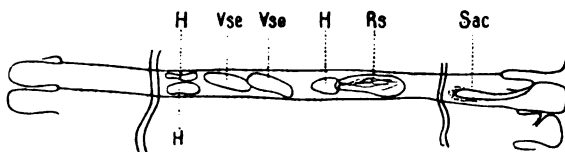


Fig. 5.

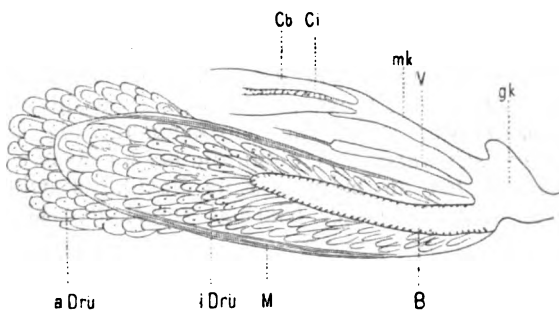


Fig. 6.



Fig. 7.

Fig. 4. Ventraler Flächenschnitt durch zwei Proglottiden, von welchen die zweite eigentlich ca. 10 Proglottiden weiter hinten liegt, und etwas dorsaler getroffen ist als die erste. Rs Receptaculum seminis, Sac „Saccus“, Ov Ovarium, Do Dotterstock, Sd Schalendrüse.

Fig. 5. Dorsaler Flächenschnitt durch eine Proglottis von *H. Caroli* Parona. H Hoden, Vse Vesicula seminalis externa, Sac „Saccus“.

Fig. 6. Querschnitt durch die Genitalkloake und die in sie mündenden Organe von *H. Caroli* Parona. Gk Genitalkloake, mk männlicher Kloakenkanal, Cb Cirrusbeutel, Ci Cirrus, V Vagina, B bestachelter cylindrischer Blindsack („Saccus“), iDrü innere Drüsenzellen, aDrü äußere Drüsenzellen? (vielleicht Myoblasten), M Cirrusbeutelähnliche Muskeltasche.

Fig. 7. Oncosphäre von *H. Caroli* Parona. P Polzellen.

(Hämalau). Das Ganze ist von einer Muskeltasche umgeben, deren unteres Ende von zahlreichen hellen Zellen umhüllt ist (s. Fig. 6).

Der Blindsack zeigt eine Tiefe von 0,15 mm, das ganze Organ mit der zelligen Umhüllung eine Länge von 0,25 mm.

Dieses Gebilde ist wohl ein dem Saccus accessorius homologes Organ von etwas anderer Struktur, was Muskulatur und Lage der Drüsenzellen anbetrifft.

Die Vagina mündet ventral vom Cirrus zwischen Sacculus und Cirrusbeutel in die Genitalkloake. Cohn sagt von ihr, daß sie zahlreiche Schlingen bildet, welche durch pralle Füllung mit Sperma annähernd die Dicke der Vas deferens-Schlingen zeigen; ein eigentliches Receptaculum seminis fehlt nach ihm. Gerade so wenig wie das Vas deferens einen Knäuel bildet, zeigt hier die Vagina reiche Schlingen. Wie die beistehende Figur zeigt, die nach einem Schnitt angefertigt ist, geht die Vagina wie bei den meisten *Hymenolepis*-Arten direkt zum Keimstock und bildet ein einfaches spindelförmiges Receptaculum seminis.

Da die Glieder stark kontrahiert waren, konnte ich von der netzartigen Struktur des Keimstockes, die Cohn angibt, nichts sehen, derselbe ist bei unseren Schnitten eine ventral gelegene, die ganze Breite und Länge der Proglottis einnehmende Drüse, die grob gelappt, aber keine Spur von Netzstruktur zeigt. Ebenso zeigt die große Schalendrüse nicht die Form eines durchbrochenen Körbchens, sondern ist wie der Keimstock in dorsoventraler Richtung tief gelappt und in seiner Mitte ist die große Schalendrüse dorsal eingesenkt (s. Fig. 3). Der Dotterstock liegt ganz am Hinterende. Der Keimstock zeigt eine Breite von 0,57 mm, der Dotterstock eine solche von 0,2 mm und die Schalendrüse einen Durchmesser von 0,06 mm.

Der sackförmige Uterus enthält Oncosphären, deren 2. Membran von sehr charakteristischer Struktur ist, indem die beiden Enden der ovalen Schale gleichmäßig verdickt sind (Fig. 7). Die 3. Hülle war noch nicht gebildet.

Wir sehen bei Vergleichung der Cohnschen Beschreibung und der oben gegebenen bedeutende Differenzen, die, wenn die Bewaffnung des Skolex und einige anatomische Eigentümlichkeiten (wie die scheinbar einfache Längsmuskulatur, der männliche Kloakengang, die Lage der Schalendrüse) nicht identisch wären, erlaubten die beschriebenen Formen für 2 total verschiedene Arten zu halten. Eine Nachuntersuchung des Cohnschen Materiales wird allein hier Klarheit verschaffen können.

Während der Drucklegung des Manuskriptes habe ich Dank dem Entgegenkommen von Dr. L. Cohn und Dr. H. Lühe die Originalpräparate erhalten, nach welchen Cohn seine Beschreibung von *H. liguloides* gemacht. Die Nachuntersuchung hat zunächst ergeben, daß manche Angaben von Cohn nicht zutreffend sind, wie bereits oben vermutungsweise angegeben. Des ferneren hat sich gezeigt, daß die von Lühe angegebene Identität von *H. liguloides* (Gerv.) und *H. Caroli* (Parona) trotz der fast identischen Bewaffnung nicht besteht. An der Beschreibung Cohns ist zunächst folgendes zu berichtigen: Die Muskulatur ist nicht „streng einschichtig“, sondern zweischichtig, wie bei allen *Hymenolepis*-Arten. Es bestehen innen große Längsbündel und außen zahlreiche kleine, aus feinen Fasern bestehende Bündel. Was nun die Genitalorgane anbetrifft, so ist allerdings auffallend und einzig dastehend bei *Hymenolepis*, daß das Vas deferens zahlreiche Schlingen bildet, es ist aber dabei von so bedeutender Breite, daß es zutreffender ist, von einer stark verschlungenen Vesicula seminalis zu sprechen. Vom Cirrusbeutel sagt Cohn, daß er sehr schwach entwickelt ist, und er beschreibt dann ziemlich unklar und ohne Illustration ein kompliziert struiertes Vas deferens, das medianwärts vom Cirrusbeutel liegt. Wo sich der kleine Cirrusbeutel nach Cohns Beschreibung finden soll,

konnte ich auf den Präparaten nicht sehen, da das eigentümlich struierte Vas deferens eben nichts anderes ist als der langgestreckte schlauchförmige, in seinem Verlaufe gewellte Cirrusbeutel. Der feine Kanal, der von Ringmuskeln umgeben, welche „im Querschnitt perlschnurartig der Cuticula aufliegen“, ist nichts anderes als der Cirruskanal. Auffallend ist auf Cohns Präparaten, daß ein enger muskulöser, von sehr starker Cuticula ausgekleideter Kanal den Cirrusbeutel mit der gefalteten Genitalkloake verbindet, wie dies ähnlich bei *H. Caroli* Parona (Fig. 6) der Fall ist. Cohn beschreibt ein retikuläres Ovarium. Leider hatte ich zur Einsicht keine Schnitte mit vollständig reifen weiblichen Geschlechtsdrüsen, doch schien mir, daß diese Struktur nur am ganz jungen Keimstock deutlich sich zeigt, wie solche retikuläre Anlage des Ovariums auch bei anderen Tänien und auch bei *H. bisaccata* mihi beobachtet wurde, ohne daß die reife Geschlechtsdrüse solchen Bau zeigt. Bei etwas älterem Keimstock war sie bereits sehr undeutlich und wird wohl später ganz verschwinden (?). Die Vagina habe ich nicht in starken Schlingen sich mit dem Vas deferens zu einem Knäuel verwirren sehen. Das Receptaculum seminis fehlt nicht, sondern ist spindelförmig in der Nähe der Einmündung der Vagina in den Ovidukt gelegen. Das für den Keimstock Gesagte gilt auch für den „körnchenförmigen Dotterstock“, in welchen von vorn und unten die Schalendrüse eingesenkt ist. Der Befruchtungsgang geht nicht zweimal, sondern nur einmal durch die Schalendrüse. Cohns Fig. 1 u. 2 sind ganz mangelhaft; in Fig. 4 u. 5 sind die Schnitte mit der Ventralseite nach oben, die Dorsal-seite nach unten gekehrt. Besonders hervorgehoben sei, daß ich, wie auch Cohn, keine Spur des bei *H. Caroli* so großen und eigentümlich struierten Sacculus accessorius gefunden habe. Hierauf stützt sich im Grunde allein die Speciesunterscheidung, denn mit Ausnahme einiger Details finden wir sonst zahlreiche Dispositionen der Geschlechtsorgane, welche identisch oder doch sehr ähnlich sind. Als Differenzen in der Organisation seien erwähnt die bei *H. Caroli* bestehende kurze Vagina, den anders geformten und gebauten Cirrusbeutel, den bewaffneten Cirrus. Auch in der Größe und Form der Haken findet sich eine allerdings sehr geringe Differenz. Eine neue Untersuchung von *H. liguloides* an besserem Material ist angezeigt.

Hymenolepis interrupta (Rud.).

Fig. 8.

Die Untersuchung des Originalmaterials dieses Cestoden, das ebenfalls im Museum für Naturkunde in Berlin sich findet, hat gezeigt, daß wir es hier mit einer durch die Bewaffnung sehr gut charakterisierten Form des Genus *Hymenolepis* zu tun haben. Diese aus mehreren *Charadriformes* bekannte Art hat eine Länge von ca. 10 cm, bei einer Breite von 0,7 mm. Die 10 Haken messen 0,027 mm und zeigen die in Fig. 8 gezeichnete Form, wie ähnlich sie nur ganz wenige Arten des großen Genus *Hymenolepis* besitzen.



Fig. 8. *H. interrupta* (Rud.) Haken.

Die Anatomie zeigt wenig Charakteristisches. Die 3 Hoden liegen so, daß einer poral, die beiden anderen antiporal und einer vor dem anderen gestellt sind. Der Cirrusbeutel ist 0,2 mm lang und geht nur wenig über die Längswassergefäße hinaus. Es existiert eine Vesicula seminalis interna und externa. Das große Ovarium ist kaum

gelappt, ebenso der Dotterstock. Die Oncosphären haben einen Durchmesser von 0,016 mm, die 2. Hülle einen solchen von 0,04 mm.

Hymenolepis octacantha Krabbe.

Fig. 9, 10.

Diese interessante Art wurde bereits von Cohn (l. c.) eingehend, aber trotzdem unvollständig beschrieben, wenn es sich bei Cohn wirklich um diese Art handelt, was ich bezweifeln möchte, da sein Material nicht aus einem *Lamelliostres*, sondern aus *Larus ridibundus* stammen soll. Sehr wahrscheinlich haben wir in der *Hymenolepis octacantha* von Cohn eine neue Art¹⁾ vor uns, welche anatomisch gewisse Ähnlichkeiten mit der wirklichen aus Entenvögeln stammenden Art besitzt.

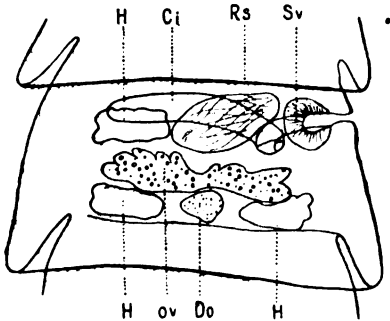


Fig. 9.

Fig. 9. Totalpräparat von *H. octacantha* (Krabbe). Ci Cirrusbeutel, H Hoden, Sc Sacculus accessorius, Rs Receptaculum seminis, Ov Ovarium, Do Dotterstock.

Fig. 10. Querschnitt von *H. octacantha* (Krabbe). Vse Vesicula seminalis externa, Vsi Vesicula seminalis interna.

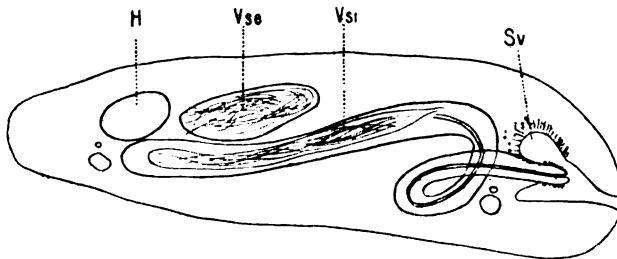


Fig. 10.

Nachfolgend soll noch eine 3. Art beschrieben werden, welche ebenfalls, was Hakenzahl und -form und Anatomie anbetrifft, gewisse Ähnlichkeit mit *H. octacantha* zeigt, von dieser aber deutlich verschieden ist. Diese 3 Arten *H. octacanthoides* Fuhrmann (Cohn), *H. octacantha* Krabbe und *H. fragilis* Krabbe würden also eine kleine natürliche Gruppe bilden. Es seien hier nur kurz die Differentialcharaktere der wirklichen *H. octacantha* (Krabbe) angegeben.

Clerc (l. c.) hat bereits nachgewiesen, daß die Längsmuskulatur nicht aus einer einfachen Lage von Muskelbündeln besteht, sondern daß zwei solcher sich finden.

Die männlichen Geschlechtsdrüsen liegen so wie bei *H. octacanthoides*, nur erscheinen sie auf dem Totalpräparat leicht gelappt, was aber vielleicht von der Art der Präparation herrührt. Im Gegensatz zu obiger *Hymenolepis*-Art ist die Vesicula seminalis externa sowie auch

1) die ich *H. octacanthoides* Fuhrmann (Cohn) nennen möchte.

interna gut entwickelt. Erstere liegt dorsal vom Cirrusbeutel (Fig. 10). Der Cirrusbeutel ist sehr charakteristisch gebaut, indem er auf der Ventralseite innerhalb der dem Genitalporus gegenüberliegenden Wassergefäße beginnt, dann dorsalwärts strebt, um dann vor seiner Ausmündung in die Genitalkloake eine vollständige Schlinge zu bilden, die in der Querschnittsrichtung verläuft. Bei *H. octacanthoides* zeigt der Cirrusbeutel eine nach dem Hinterrand der Proglottis gerichtete Knickung (s. Cohn l. c. p. 299). In beiden Fällen ist der Cirrusbeutel länger als die Distanz zwischen Genitalporus und dem gegenüberliegenden Längswassergefäß. Der Cirrus selbst ist stark (Durchmesser 0,028) und mit feinen Dornen besetzt. Solche scheinen bei *H. octacanthoides* zu fehlen und der Cirrus — was ich bezweifle — nur kurz zu sein.

Bei *H. octacanthoides* spricht Cohn von einem muskulösen Organ, das saugnapfartig den Cirrusbeutel ringartig umfaßt. Dieses Organ ist wohl nichts anderes als der von mir bei *H. octacantha* und auch bei der ähnlichen *H. fragilis* konstatierte *Sacculus accessorius*, der aber nicht den Cirrusbeutel umfaßt, sondern neben ihm liegt (s. Fig. 9, 10).

Ueber die weiblichen Organe ist nicht viel zu bemerken. Die Vagina besitzt ein großes *Receptaculum seminis*, das Ovarium ist im Gegensatz zu *H. octacanthoides* zweiflügelig und wie auch der Dotterstock nur schwach gelappt.

Während der Drucklegung habe ich auch von dieser Art die Cohnschen Originalpräparate erhalten. Leider waren es nur ganz junge Glieder. Den oben gemachten Bemerkungen ist auf Grund der Untersuchung noch beizufügen, daß das saugnapfartige Organ, welches den Cirrusbeutel bei seinem Eintritt in die Genitalkloake umfassen soll, nichts anderes ist als der *Sacculus accessorius*, welcher aber nicht vom Cirrusbeutel durchbohrt wird, sondern ihm nur anliegt, wie schon das Totalpräparat zeigt. Die *Cuticula* des Sinus ist nicht mit Borstenbesatz ausgekleidet, sondern der *Sacculus* ist deutlich bedornt.

Es besteht eine deutliche *Vesicula seminalis*. Besonders charakteristisch ist die Vagina, die, wie Cohn beschreibt, in langer, enger Spirale dem Cirrusbeutel folgt.

H. octacanthoides Fuhrmann, d. h. Cohns *H. octacantha* Krabbe aus *Larus* unterscheidet sich also von der wirklichen *H. octacantha* aus Entenvögeln vor allem durch die Gestaltung des Cirrusbeutels und die spiralig aufgewundene Vagina. Die Haken des Rostellums sind kleiner, aber von ähnlicher Form.

Hymenolepis fragilis (Krabbe).

Fig. 11, 12.

Ich verdanke das Originalmaterial dieser aus *Anas erecca* stammenden Art dem verdienten Helminthologen Prof. H. Krabbe (Kopenhagen). Diese Art, welche wie *H. octacantha* und *H. octacanthoides* 8 Haken von gleichem Typus besitzt, ist in noch höherem Grade als die eben genannten *Hymenolepis*-Arten auch beim Fehlen der Haken leicht zu erkennen wegen des typischen Baues seines Cirrusbeutels. Die Hoden liegen hier alle 3 nebeneinander. Der porale Hoden kann etwas nach vorn verschoben sein, weil der porale Flügel des Ovariums kleiner ist als der gegenüberliegende. Der Cirrusbeutel ist wohl fast doppelt so lang als die Proglottis breit ist und deshalb in Schlingen gelegt, die spiralig sich gestalten können. Die Fig. 11, 12 veranschaulichen ver-

schiedene Arten der Aufrollung des Cirrusbeutels. Die Wandung des Cirrusbeutels ist sehr dünn, der Cirrus offenbar, nach dem feinen starkwandigen Endteil des Vas deferens zu schließen, sehr lang. Der Cirrus ist dicht behaart. Die Vesicula seminalis interna ist langgestreckt. Hinter dem Cirrusbeutel mündet ein großer Saccus accessorius, der wie bei *H. octacantha* von feinen Borsten ausgekleidet ist.

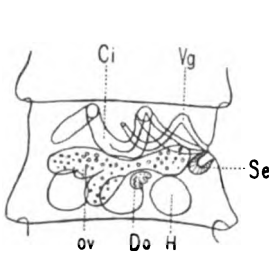


Fig. 11.

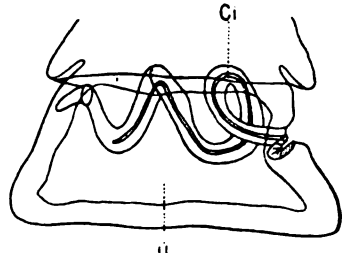


Fig. 12.

Fig. 11. Totalpräparat von *H. fragilis* (Krabbe). Vg Vagina.
Fig. 12. Reifes Glied von *H. fragilis*. U Uterus.

Die Vagina folgt bis in die Mitte der Proglottis dem Cirrusbeutel, ist also wie dieser gewunden; sie ist starkwandig und weit, das Receptaculum seminis ist eiförmig. Das Ovarium ist asymmetrisch, indem es auf der antiporalen Seite zweilappig, auf der dem Genitalporus zugewandten Seite dagegen nur einen einfachen Flügel bildet. Der kleine Dotterstock ist schwach gelappt. Die Eier im Uterus sind noch nicht vollständig entwickelt.

Hymenolepis himantopodis (Krabbe).

Fig. 13.

Das Originalmaterial fand sich in der Rudolphischen helminthologischen Sammlung des Berliner Museums und zwar zusammen mit *T. (Acoelus) vaginata* Rud. (Glas 1953), wo sie Krabbe fand und kurz beschrieb.

Hier sei nur der Cirrusbeutel und die Vagina näher beschrieben.

Die Hoden liegen in einer Reihe symmetrisch im Markparenchym verteilt. Das Vas deferens bildet eine Vesicula seminalis, die dorsal vom Cirrusbeutel liegt. Derselbe ist verhältnismäßig sehr stark muskulös und geht weit über die Mitte der Proglottis hinaus. Seine Länge beträgt 0,28 mm. Die Vesicula seminalis interna ist sehr groß und zeigt an ihrem poralen Teile eine überaus kräftige Ring- und Längsmuskulatur, wie solches auch bei *H. setigera* und *H. lanceolata* konstatiert wurde, nur daß hier keine Zweiteilung der Vesicula seminalis sich zeigt.

Der Cirrus ist kurz und scheint fein bestachelt zu sein.

Die Vagina ist anfangs enge, innerhalb der Längsgefäße des Wassergefäßsystems zeigt sie einen starken Schließmuskel, hinter welchem in geringer Entfernung das Receptaculum seminis beginnt (Fig. 13). An den Cirrusbeutel und die Vagina heften sich zahlreiche Muskelfasern, welche als Retraktoren funktionieren. Der Retraktor des Cirrusbeutels heftet sich an seinem antiporalen Ende an und strahlt zwischen den Wassergefäßen durch an die Cuticula der Proglottis.

Eigentümlich ist der Retraktor der Vagina; er heftet sich poralwärts vom Sphincter an und zieht als starkes Muskelbündel zum Hinterende des Cirrusbeutels, wo er einige Fasern abgibt, während die übrigen Fasern wie die des Retraktors des Cirrusbeutels zur Cuticula ausstrahlen. Andererseits sehen wir, daß von der Ansatzstelle des Retraktors der Vagina Fasern bis zur Genitalkloake ziehen. Dadurch, daß sich Fasern dieses Retraktors an den Cirrusbeutel anheften, kann derselbe wohl auch als Protraktor des Cirrusbeutels funktionieren. Durch den langen Retraktor der Vagina, über dessen Funktion ich mir nicht recht klar bin, wird die Genitalkloake vertieft, und in der Tat kann dieselbe, bei dessen Kontraktion, bis an die Längswassergefäße reichen.

Der Keimstock ist so breit, daß er die beiderseitigen Wassergefäße berührt, er ist, wie der 0,08 mm breite Dotterstock, fast kompakt.

Der Uterus ist sackförmig und dringt zwischen den Wassergefäßen durch nach außen.

***Hymenolepis medici* (Stossich).**

Fig. 14—16.

Prof. M. Stossich hatte die Güte, mir das aus *Pelecanus* stammende Originalmaterial dieser Art zu übersenden, was mir erlaubte, diese interessante Form näher zu untersuchen. Die Beschreibung von Stossich¹⁾ ist sehr summarisch und bezieht sich nur auf das Aeußere. Der Skolex (Durchmesser 0,25 mm, Fig. 14) ist keineswegs inerm, sondern trägt ein mächtiges mit 22 Haken bewaffnete bei *Hymenolepis*-Arten häufige Fortsatz. Die Saugnäpfe sind je nach dem Kopf kreisrund. Was der Autor von der Fortsatz bezieht sich auf einen besonderen Kopf hat keine allgemeine Bedeutung. Die Fortsatz breiter als lang.

In der Anatomie zeigt zunächst das Wassergefäßsystem eine auffallende Eigentümlichkeit, indem das weite ventrale Längsgefäß auf der

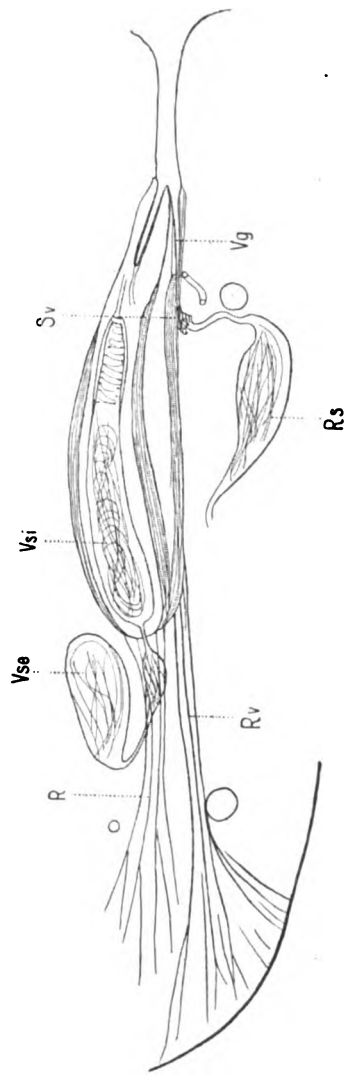


Fig. 13. Teil eines Querschnittes von *H. himantopodis* (Krabbe). *R* Retraktor, *Rv* Retraktor der Vagina, *Sv* Sphincter der Vagina.

1) Stossich, M., Elminti della Croazia. (Soc. historia Nat. Croatica 1890.)

antiporalen Seite fehlt; ich habe dasselbe weder auf Schnitten noch auf Totalpräparaten nachweisen können.

Von den Geschlechtsorganen zeigt namentlich das männliche Kopulationsorgan eine auffallende Entwicklung, indem der Cirrusbeutel der Proglottis in das vorhergehende Glied eindringt und daselbst bis an die vordere antiporale Ecke der Proglottis reichen kann. In Fig. 16 sehen wir sogar im ersten Gliede, daß die Penistasche des zweiten Gliedes im ersteren eine Vorwölbung der Cuticula verursacht hat. Der Cirrusbeutel ist dünnwandig und schlauchförmig. In seltenen Fällen biegt sich derselbe nach hinten um, so daß er dann hakenförmig gebogen nur in

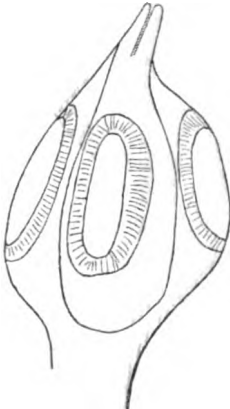


Fig. 14.



Fig. 15.

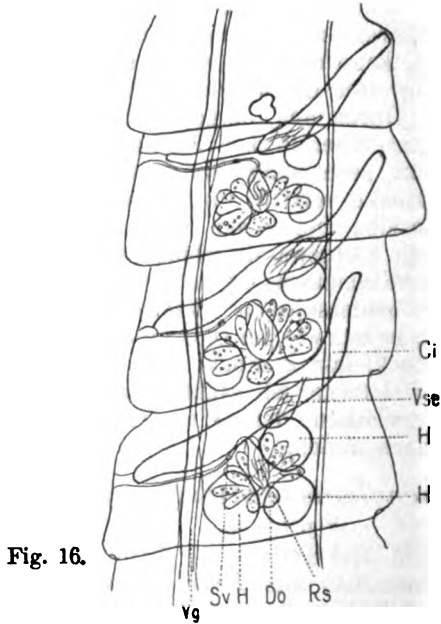


Fig. 16.

Fig. 14. Skolex von *H. medici* (Stossich).

Fig. 15. Haken von *H. medici*.

Fig. 16. Einige Proglottiden von *H. medici*. Totalpräparat.

einem Gliede liegt, dabei geht er aber wie bei ersterer Disposition weit über das allein bestehende dorsale Längswassergefäß hinaus. Der Cirrus scheint lang zu sein, da das Vas deferens im Cirrusbeutel Schlingen bildet. Die Vesicula seminalis interna ist klein, bedeutend größer die äußere; sie liegt über dem Cirrusbeutel. Die Hoden bestehen in einen poralen und zwei antiporalen voneinander liegenden Geschlechtsdrüsen.

Die Vagina zeigt innerhalb des Wassergefäßes einen muskulösen sphinkterartigen Verschlußapparat (*Sv*), worauf ein Receptaculum seminis folgt. Der Keimstock ist stark gelappt, der Dottersack fast sphärisch und kompakt.

Es waren keine reifen Glieder vorhanden.

Hymenolepis longicirrosa nov. spec.

Fig. 17, 18.

Wirt: *Cygnopsis cygnoïdes* (Lin.).

Geographische Verbreitung desselben: Ost-Sibirien, China, Japan.

Fundort: ? Hofmuseum in Wien, Glas 146.

Diese interessante Form, deren Skolex leider fehlt, mißt nur wenige Centimeter und besitzt eine Breite von 0,7 mm.

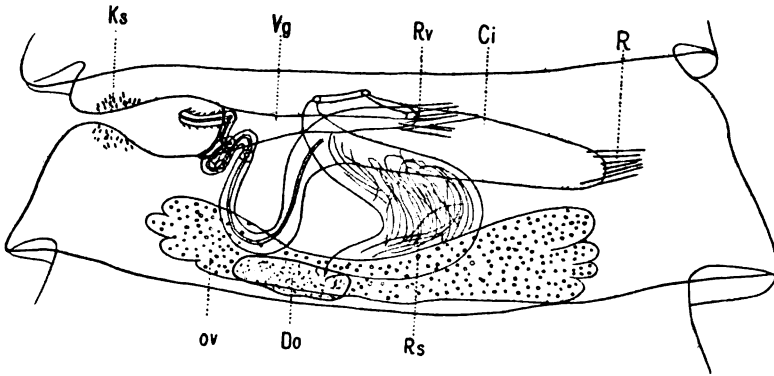
Die Anatomie dieser Art zeigt große Aehnlichkeit mit den von Feuereisen¹⁾ gegebenen Figuren von *H. fasciata* Rud., welche der

Fig. 17.

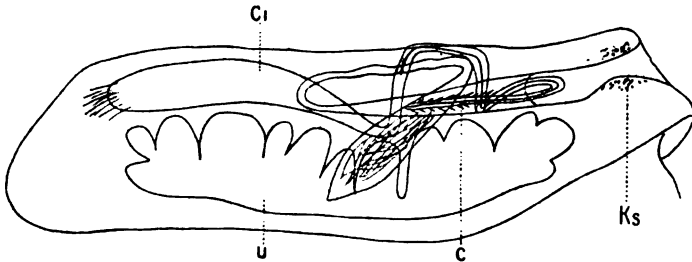


Fig. 18.

Fig. 17. *H. longicirrosa* nov. spec. Totalpräparat. Ks Kloakensphincter, Rv Retraktor der Vagina.Fig. 18. *H. longicirrosa* n. sp., reifes Glied, Totalpräparat. C Cirrus in die Vagina eingeführt.

Autor als *T. setigera* bezeichnet. Diese Figuren sind wohl nach stark gepreßten Quetschpräparaten gemacht, welche vielleicht die große Länge des Cirrusbeutels erklärt. Leider besitze ich kein Material von *H. fasciata* und muß die Frage der Identität offen lassen.

Die Geschlechtsorgane münden in eine weite Genitalkloake, welche, was bei *Hymenolepis*-Arten sonst nicht vorkommt, durch einen mächtigen Sphincter verschließbar ist. Der Cirrusbeutel ist bedeutend länger als die Proglottis breit und zeichnet sich dadurch aus, daß er in der Nähe der Genitalkloake stark gewunden ist (Fig. 17). Der sehr lange Cirrus

1) Feuereisen, J., Beitrag zur Kenntnis der Tánien. (Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. XVIII. 1860.

ist bedornt. Am inneren Ende der Penistasche, die bis an das gegenüberliegende Wassergefäßsystem reicht, findet sich ein breites Muskelband, der Retraktor, der zur Cuticula ausstrahlt. Wenn der Cirrus ausgestülpt ist, so sind die Windungen des Cirrusbeutels natürlich geringer (Fig. 18) und scheint sich bei der Ausstülpung desselben namentlich der porale Teil des Cirrusbeutels zu kontrahieren, weshalb er dann weniger stark aufgerollt erscheint. Die drei Hoden liegen in einer Linie die ganze Breite des inneren Markparenchyms einnehmend.

Die Vagina verläuft quer bis etwa zur Mitte der Proglottis, biegt dann scharf poralwärts, um sich dann zu einem großen nach dem Hinterrand verlaufenden Receptaculum seminis zu erweitern. An der Biegungsstelle der Vagina findet sich ein deutlicher Retraktor (Fig. 17). Das Ovarium, welches 0,28 mm breit, ist nur undeutlich zweiflügelig. Der Dotterstock ist leicht poralwärts verschoben und kompakt. Die Eier im Uterus sind noch nicht vollständig entwickelt.

Wie Figur 18 zeigt, konnte bei dieser Art Selbstbefruchtung konstatiert werden. Dabei wird sich wohl der Sphincter der Genitalkloake schließen, während sich der Cirrus in die in ihrem Anfangsteil weite, trichterförmige Vagina einschiebt.

***Hymenolepis longivaginata* nov. spec.**

Fig. 19.

Wirt: *Branta leucopsis* (Bechst.).

Geographische Verbreitung desselben: Arktisches West-Europa, atlantische Küsten.

Fundort: ?, Hofmuseum in Wien, Glas 112.

Diese Art ist interessant, weil ihre Bewaffnung des Rostellums ganz derjenigen von *H. setigera* entspricht, sowohl was Form als was Größe der Haken anbetrifft.

Das junge mir zur Verfügung stehende Exemplar maß 3 cm bei einer Breite von 1 mm.

Während bei *H. setigera* eine Disposition der Organe besteht, wie wir sie ähnlich bei der interessanten Form *H. lanceolata* treffen, ist bei *H. longivaginata* die Anatomie eine ganz andere.

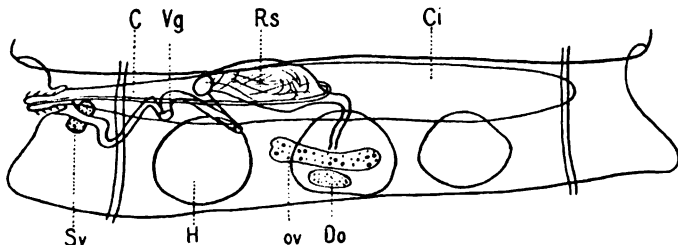


Fig. 19. *H. longivaginata* n. sp. Totalpräparat.

Der männliche Geschlechtsapparat besteht aus drei in einer Linie liegenden Hoden. Der Cirrusbeutel reicht bis an das gegenüberliegende Wassergefäßsystem. Der Cirrus, dessen dicht bestachelter Teil 0,4 mm lang ist, mündet in eine wenig tiefe Genitalkloake.

Die Vagina zeigt bei ihrem Eintritt in dieselbe einen mächtigen Sphincter, sie selbst ist, was bei *Hymenolepis*-Arten selten vorkommt, sehr stark gewunden. Das mediane Ovarium und der Dottersack waren

noch nicht vollständig entwickelt, ebenso fehlte der Uterus bei dem uns zur Verfügung stehenden Exemplar dieser Tānie.

***Hymenolepis simplex* nov. spec.**

Fig. 20, 21.

Wirt: *Tardona tardona* (Lin.).

Geographische Verbreitung desselben: nördliche Hemisphäre.

Fundort: ?, Hofmuseum in Wien, Glas 365.

Diese Form ist interessant, weil der Skolex und seine Bewaffnung sehr ähnlich ist demjenigen von *H. coronula*. Die Haken finden sich in der Zahl von 20 und sind 0,012 mm lang (Fig. 20), also etwas kleiner als die obengenannter Tānie. Die Strobila der noch nicht reifen Exemplare ist ca. 3 cm lang und 0,7 mm breit.

Die männlichen Geschlechtsorgane beginnen ihre Entwicklung gleich hinter dem Skolex und geht dieselbe langsam vor sich. Im Reifezustande messen die Hoden 0,15 mm im Durchmesser. Dieselben liegen sich gegenseitig berührend so, daß der eine poral, die beiden anderen antiporal und einer vor dem anderen steht. Der Cirrusbeutel reicht schon in ganz jungen Gliedern bis fast an das gegenüberliegende Wassergefäß (0,04 mm lang), während bei *H. coronula* der Cirrusbeutel sehr kurz ist. Die weite Penistasche ist fast ganz von einer großen Vesicula seminalis interna erfüllt. Während nun bei *H. coronula* ein sehr kleiner innerer Saccus accessorius besteht, finden wir bei *H. simplex* einen ungemein großen äußeren und dorsal gelegenen Saccus accessorius. Derselbe hat einen Durchmesser von 0,12 mm in einer Proglottis, die eine Länge von 0,23 mm hat. Die radiäre Muskulatur desselben ist stark entwickelt und ist derselbe von feinen Dornen ausgekleidet. Die weiblichen Geschlechtsorgane zeigen keine Besonderheit; das Ovarium ist stark gelappt, 0,35 mm breit, der hinter ihm gelegene Dottersack ist fast kompakt und nur 0,07 mm breit.

Der Uterus ist noch nicht entwickelt.

***Hymenolepis brevis* nov. spec.**

Fig. 22.

Wirt: *Locustella fluviatilis* Wolf.

Geographische Verbreitung desselben: Ost- und Zentral-europa, Kleinasien, Nordostafrika.

Fundort: ?, Hofmuseum in Wien, Glas 345.

Die kleine *Hymenolepis*-Art hat eine Länge von 1—1,5 cm und eine Breite von 0,3 mm. Der Durchmesser des Skolex ist 0,2 mm, der der Saugnäpfe 0,09 mm. Die Bewaffnung des Skolex besteht aus zehn 0,04 mm langen Haken von typischer Form (Fig. 22), welche denjenigen von *H. fringillarum* Rud. ähnlich sind. Der Halsteil ist 0,2 mm lang, die Glieder immer viel breiter als lang.



Fig. 20.

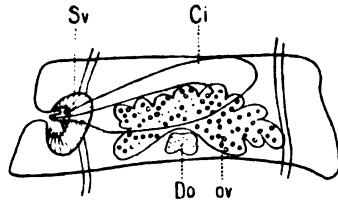


Fig. 21.

Fig. 20. *H. simplex* nov. spec. Haken.

Fig. 21. *H. simplex* nov. spec. Totalpräparat.



Fig. 22. *H. brevis* nov. spec. Haken.

Ueber die Anatomie kann ich nur wenige Angaben machen. Die männlichen Geschlechtsorgane zeigen einen Cirrusbeutel, der birnförmig und kaum bis an die Längsgefäße des Exkretionssystem reicht. Die Hoden sind wie bei der vorhergehenden Art disponiert, d. h. die beiden antiporalen der eine vor dem anderen, der vordere mehr marginalwärts verschoben. Die weiblichen Geschlechtsdrüsen waren nicht deutlich sichtbar; der Uterus ist sackförmig.

***Hymenolepis orthacantha* nov. spec.**

Fig. 23–25.

Wirt: *Coscoroba coscoroba* (Mol.).

Geographische Verbreitung desselben: Südamerika.

Fundort: Zoologischer Garten; Museum für Naturkunde Berlin, Glas 3943.

Die neue Art hat eine Länge von ca. 3 cm bei einer Breite von 0,7 mm. Der Skolex trägt 10 Haken von 0,045 mm Länge (Fig. 23).

Anatomisch finden sich mehrere Eigentümlichkeiten, welche diese Art leicht erkennen lassen.

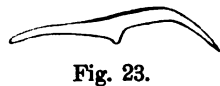


Fig. 23.



Fig. 25.

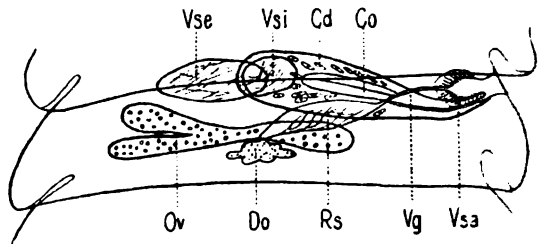


Fig. 24.

Fig. 23. *H. orthacantha* nov. spec. Haken.

Fig. 24. *H. orthacantha* nov. spec., Totalpräparat. Co eigentümliches Organ im Cirrusbeutel, Cd Drüsen im Cirrusbeutel, Vsa Saugnapfähnliches Ende der Vagina.

Fig. 25. Reifes Ei.

Die drei Hoden liegen in einer Reihe, doch kann der antiporale äußere Hoden in jungen Gliedern leicht nach vorn verschoben sein. Die Vesicula seminalis externa findet sich über dem Cirrusbeutel. Sehr charakteristisch gestaltet sich der bis über die Mitte der Strobila hinaus reichende Cirrusbeutel, der 0,36 mm lang ist. Er enthält an seinem inneren Ende eine fast sphärische Vesicula seminalis interna, während der größte Teil desselben von einem bis 0,2 cm langen und 0,04 mm im Durchmesser messenden eigentümlichen Organ erfüllt ist. Dasselbe scheint eine kompakte Muskelmasse zu sein, welche einen feinen Kanal enthält; umhüllt ist das ganze Organ von Zellen, die nach ihrer Färbbarkeit zu urteilen Drüsenzellen sind, auf jeden Fall nicht als Cirrusbeutelparenchym aufgefaßt werden können. Der Cirrus ist relativ kurz. In die Genitalkloake mündet ventral vom Cirrusbeutel die Vagina, deren Endteil ganz die Form und Struktur eines Saccus accessorius hat, der aber am Grunde von einem feinen Kanal durchbrochen ist, der als Vagina zum Keimstock hinzieht. Die radiäre Muskulatur dieses saccusartigen Gebildes, sowie die Auskleidung mit feinen Härchen ist sehr deutlich (s. allg. Teil). Die Vagina erweitert sich zu einem großen Receptaculum seminis. Der Keimstock zeigt auf der poralen Seite einen einfachen Flügel, während auf der

antiporale Seite namentlich an jungen Gliedern deutlich zwei solcher vorhanden sind, so daß das Ovarium eine asymmetrische Entwicklung zeigt. Der Dotterstock, median gelegen, ist schwach gelappt. Der Uterus ist sackförmig, die Eier zeigen drei Hüllen. Die Oncosphäre hat einen Durchmesser von 0,02 mm, die sie umgebende ziemlich dickwandige Hülle zeigt am einen Pol einen kurzen fadenförmigen Anhang, der leicht aufgerollt sein kann; die zweite Hülle ist schwächer, die dritte noch zarter gebaut (Fig. 25).

Nachdruck verboten.

Einfluss der umgebenden Temperatur und des kalten Bades auf die Hervorbringung von agglutinierender Substanz bei den für den Typhus immunisierten Tieren.

[Aus dem hygienischen Institute der kgl. Universität Padua
(geleitet von Prof. A. Serafini).]

Von Dr. Alberto Graziani, Assistenten.

(Schluß.)

In der ersten der nachfolgenden Tabellen sind die Resultate, welche bei Haltung der Tiere bei verschiedenen Temperaturen gewonnen wurden, besonders dargestellt und in einer Uebersicht fasse ich, sie gleichzeitig dem Auge unterbreitend, die Daten zusammen, welche die wichtigsten für die Schlüsse sind, die ich zu ziehen habe.

Bei der Beurteilung der in dieser Gesamtübersicht enthaltenen Daten muß man sich vor Augen halten, daß untereinander nur diejenigen Daten vergleichbar sind, welche sich in der gleichen horizontalen Reihe befinden und die Ergebnisse darstellen, welche am gleichen Tage erhalten wurden und bei Tieren von etwa gleichem Gewichte, die der gleichen Behandlung unterstellt waren, mit Ausnahme lediglich der Temperatur. Das muß man sich gegenwärtig halten, weil das agglutinierende Vermögen seine Abweichungen zeigt je nachdem seine Bestimmung in einer Zeit vorgenommen wird, welche dem Tage der letzten Injektion mehr oder minder nahe ist. Eine Tatsache wird zunächst und mit absoluter Ueberzeugungskraft offenbar, und das ist diejenige, daß die verhältnismäßig höchsten Werte, welche erzielt werden, in denjenigen Tieren sich ergeben, welche bei einer Temperatur von $+2$ bis 4° gehalten werden; ein sehr beachtenswerter Nachlaß des agglutinierenden Vermögens ergibt sich in den bei $+18^{\circ}$ gehaltenen Tieren und ein noch größerer im Verhältnis zu den ersten in den bei $+32^{\circ}$ gehaltenen. Diese Variationen sind nicht immer im gleichen Sinne beständig, denn in 3 Fällen meiner Versuche übersteigt der agglutinierende Wert des Serums der bei $+18^{\circ}$ gehaltenen Tiere denjenigen der entsprechenden bei $+2$ bis 4° gehaltenen Tiere; in 5 Fällen blieb derjenige von bei $+32^{\circ}$ gehaltenen Tieren hinter dem der entsprechenden und bei $+2$ bis 4° gehaltenen zurück, überstieg aber jenen der entsprechenden Tiere, die bei $+18^{\circ}$ gehalten wurden. Gegenüber der großen Mehrheit der Fälle jedoch, in denen sich fortschreitende Verminderung des agglutinierenden Vermögens des Serums bei den bis zu $+2$ bis 4° gehaltenen Tieren bis zu jenen bei $+32^{\circ}$ Temperatur gehaltenen

Tier (Kaninchen)	Gewicht in Gramm vor der Injektion	Gesamt- menge des injizierten Toxins	Abstand zwischen einer und der anderen Injektion	Durch- schnitts- tempera- tur der Um- gebung	Abstand zwischen der letzten Injektion und der Extrak- tion des Blutes	Gewicht im Augen- blicke der Extrak- tion des Blutes	Agglu- tinieren- des Ver- mögen des Serums
---------------------	---	--	---	---	---	---	---

Bei Temperaturen von zwischen +2° bis +4° gehaltene Tiere.

Weißes Männchen	1650	21 ccm	3 Tage	+ 2	7 Tage	1620	1:775
Weißschwarzes Weibchen	1625	21 "	3 "	+ 2	8 "	1610	1:525
Graues "Weibchen "	1520	21 "	3 "	+ 2	10 "	1500	1:450
Weißschwarzes Männchen	1550	21 "	3 "	+ 2	11 "	1550	1:275
Weißschwarzes Männchen	1625	21 ccm	3 Tage	+ 3	3 Tage	1775	1:750
Weißes Männchen	1890	21 "	3 "	+ 3	3 "	1990	1:375
Weißschwarzes Männchen	1450	21 "	3 "	+ 3	5 "	1660	1:600
Weißschwarzes Männchen	1500	21 "	3 "	+ 3	6 "	1660	1:1250
Weißschwarzes Weibchen	2020	30 ccm	2 Tage	+ 4	6 Tage	1980	1:1800
Schwarzes Weibchen	1800	30 "	2 "	+ 4	7 "	1630	1:2400
Weißschwarzes Weibchen	1980	30 "	2 "	+ 4	8 "	1850	1:2450
Weißes Weibchen	1360	30 "	2 "	+ 4	9 "	1372	1:3100
Graues Weibchen	1966	30 "	2 "	+ 4	9 "	1860	1:2800
Weißschwarzes Weibchen	2120	30 "	2 "	+ 4	10 "	1890	1:1600

Bei einer Temperatur von +18° gehaltene Tiere.

Albino-Männchen	1685	21 ccm	3 Tage	+ 18	7 Tage	1700	1:475
Schwarzweißes Männchen	1600	21 "	3 "	+ 18	8 "	1815	1:400
Weißgraues Männchen	1670	21 "	3 "	+ 18	10 "	1700	1:500
Albino-Männchen	1600	21 "	3 "	+ 18	11 "	1620	1:750
Weißes Weibchen	1680	21 ccm	3 Tage	+ 18	3 Tage	1835	1:250
Weißschwarzes Weibchen	2020	21 "	3 "	+ 18	3 "	2090	1:550
Graues Weibchen	1270	21 "	3 "	+ 18	5 "	1320	1:325
Weißschwarzes Weibchen	1470	21 "	3 "	+ 18	6 "	1520	1:150
Schwarzweißes Männchen	1820	30 ccm	2 Tage	+ 18	6 Tage	1850	1:1350
"Weibchen	1590	30 "	2 "	+ 18	7 "	1590	1:1450
Schwarzweißes Weibchen	1900	30 "	2 "	+ 18	8 "	1800	1:800
Schwarzes Weibchen	1310	30 "	2 "	+ 18	9 "	1330	1:2250
Zimmtfarbenedes Weibchen	1630	30 "	2 "	+ 18	9 "	1760	1:1100
Zimmtfarbenedes Männchen	1975	30 "	2 "	+ 18	10 "	1925	1:1200

Bei einer Temperatur von +32° gehaltene Tiere.

Weißes Weibchen	1670	21 ccm	3 Tage	+ 32	7 Tage	1570	1:375
"Weibchen	1620	21 "	3 "	+ 32	8 "	1625	1:200
Albino-Weibchen	1500	21 "	3 "	+ 32	10 "	1575	1:150
Graues Weibchen	1570	21 "	3 "	+ 32	—	1420	Tod nach der 2. In- jektion
Schwarzes Weibchen	1680	21 ccm	3 Tage	+ 32	3 Tage	1800	1:300
Weißschwarzes Weibchen	1690	21 "	3 "	+ 32	—	1600	Tod nach der 2. In- jektion
Graues Weibchen	1400	21 "	3 "	+ 32	5 Tage	1500	1:400
"Weibchen	1570	21 "	3 "	+ 32	6 "	1750	1:600
Schwarzes Männchen	1800	30 ccm	2 Tage	+ 32	6 Tage	1820	1:900
Schwarzweißes Weibchen	1830	30 "	2 "	+ 32	7 "	1840	1:1200
"Weibchen	2070	30 "	2 "	+ 32	8 "	2015	1:1500
Zimmtfarbenedes Weibchen	1390	30 "	2 "	+ 32	9 "	1400	1:1100
Schwarzweißes Weibchen	1950	30 "	2 "	+ 32	9 "	2020	1:1200
Weißes Weibchen	1920	30 "	2 "	+ 32	10 "	1950	1:800

Zusammenfassende Uebersicht.

Zwischenzeit zwischen der letzten Injektion und der Extraktion des Blutes	Agglutinierender Wert des Serums		
	Tiere, zwischen + 2° bis + 4° gehalten	Tiere, bei + 18° gehalten	Tiere, bei + 32° gehalten
7 Tage	1:775	1:475	1:375
8 "	1:525	1:400	1:200
10 "	1:450	1:500	1:150
11 "	1:275	1:750	—
3 Tage	1:750	1:250	1:300
3 "	1:375	1:550	—
5 "	1:600	1:325	1:400
6 "	1:1250	1:150	1:600
6 Tage	1:1800	1:1350	1:900
7 "	1:2400	1:1450	1:1200
8 "	1:2450	1:800	1:1500
9 "	1:3100	1:2250	1:1100
9 "	1:2800	1:1100	1:1200
10 "	1:1600	1:1200	1:800
Durchschnittszahlen der erzielten agglutinierenden Werte ¹⁾			
	1:1541	1:854	1:727

erweist, muß man annehmen, daß die Verschiedenheiten aus dieser Reihenfolge, die wir beobachteten, jenen Differenzen individueller Reaktion zu verdanken sind, auf die ich zu Anfang hinwies, und daß dieselben in Wirklichkeit keinerlei Einfluß auf die allgemeinen Schlüsse haben. In dieser Annahme werden wir auch durch die Beobachtung der Mittel der agglutinierenden Werte bestärkt, die bei den verschiedenen Temperaturen erhalten wurden und welche deutlich die erwähnte fortschreitende Abnahme zeigen.

Ich wollte mich überzeugen, ob die aus einer kalten oder heißen Umgebung kommenden Tiere, auch wenn nicht gegen den Typhus immunisiert, ein ursprünglich verschiedenes agglutinierendes Vermögen besäßen; aber dieses, an und für sich sehr niedrig, bot mir keinerlei erwähnenswerte Verschiedenheit dar. Ich kann also zu dem Schlusse kommen, daß die Temperatur der Umgebung einen bedeutenden Einfluß auf die Hervorbringung von agglutinierender Substanz für den Typhusbacillus von seiten des tierischen Organismus ausübt, insofern die niedrigen Temperaturen zwischen + 2° und + 4° sie begünstigen und daß der Gehalt des Blutserums an selben beachtenswerte Verminderung zeigt in gleichem Maße als die Temperatur ansteigt. Diese Verschiedenheit ist besonders bemerkenswert zwischen + 3° und + 18°.

Aus der Beobachtung der einzelnen Tabellen läßt sich außerdem schließen, daß man das aktivste Serum erhält, wenn man die Zwischenzeit zwischen einer und der anderen Injektion abkürzt und die Menge des injizierten Toxins vermehrt, und daß die Kurve des agglutinierenden Vermögens, die man mit der Injektion von Toxin erzielt, ihren Höhepunkt gegen den 8. oder 9. Tag erreicht, während, wie auch aus den Untersuchungen von Deutsch und Nicolle bekannt ist, mit der

1) Bei Berechnung dieser Durchschnittszahlen wurden diejenigen bei + 2 bis + 4° und bei + 18° gehaltenen Tiere ausgeschlossen, denen nicht die entsprechenden bei + 32° gehaltenen Tiere gegenüberstanden.

Injektion einer geringen Menge von lebender und virulenter Typhuskultur der agglutinierende Wert des Serums seinen Höhepunkt erst am 10.—12. Tage, von der letzten Inokulation an gerechnet, erreicht.

* * *

Nachdem ich festzustellen vermochte, daß die niedere Temperatur der Umgebung die Hervorbringung von agglutinierenden Substanzen begünstigt, wollte ich als Abschluß meiner Untersuchungen den Versuch machen, ob eine Wärmeentziehung, wie sie dem Organismus z. B. mit dem kalten Bade zu teil wird, und die ihre Wiederholung in Zwischenräumen findet, in irgend welcher Weise die Hervorbringung agglutinierender Substanzen für den Typhusbacillus beeinflusst. Ich bediente mich auch hierbei der Kaninchen, denen ich 3mal in 2-tägigem Abstand zwischen jeder Inokulation 30 ccm Toxin injizierte. Ich operierte an 12 Tieren, die bei der Temperatur von 32° gehalten wurden, als einer solchen, die für die Hervorbringung von Agglutininen die wenigst geeignete ist. Die Hälfte dieser Tiere wurde während der ganzen Dauer der Immunisationszeit morgens und abends einem kalten Bade (ca. + 20°) durch Eintauchung für 30 Minuten unterzogen, dann sorgfältig abgetrocknet und in die Wärmekammer gesetzt, wo sich die völlige Trocknung schnell vollzog; dergestalt war der Einfluß einer längeren Abkühlung, die der eventuell auf ihrem Fell verbleibenden Feuchtigkeit zu verdanken wäre, verhütet. Die anderen, der gleichen immunisierenden Behandlung unterstellten Tiere blieben hingegen beständig in der Wärmekammer. In den beiden folgenden Tabellen und in der Gesamtübersicht sind die erzielten Resultate verzeichnet:

Tier (Kaninchen)	Gewicht in Gramm vor der Injektion	Gesamt- menge des injizierten Toxins	Abstand zwischen einer und der anderen Injektion	Durch- schnitts- tempera- tur der Um- gebung	Abstand zwischen der letzten Injektion und der Extrak- tion des Blutes	Gewicht des Augens- blicke der Extrak- tion des Blutes	Agglu- tinieren- des Ver- mögen des Serums
Bei einer Temperatur von + 32° gehaltene und dem kalten Bade unterzogene Tiere.							
Schwarzes Männchen	1980	30 ccm	2 Tage	+ 32	—	—	Im Bade ertrunken
Zimmtfarbendes Männchen	1860	30 „	2 „	+ 32	7 Tage	1850	1 : 2400
Weißes Männchen	1950	30 „	2 „	+ 32	8 „	1900	1 : 2900
Schwarzes Weibchen	1600	30 „	2 „	+ 32	9 „	1600	1 : 1250 ¹⁾
Weißes Weibchen	1850	30 „	2 „	+ 32	9 „	1800	1 : 3150
Zimmtfarbendes Weibchen	1900	30 „	2 „	+ 32	—	—	Tod nach dem 12. Bade ²⁾
Bei einer Temperatur von + 32° gehaltene Kontrolltiere.							
Schwarzes Weibchen	1900	30 ccm	2 Tage	+ 32	7 Tage	1910	1 : 1250
Zimmtfarbiges Männchen	1810	30 „	2 „	+ 32	7 „	1790	1 : 1100
Schwarzes Männchen	2000	30 „	2 „	+ 32	8 „	1965	1 : 1200
Graues Weibchen	1500	30 „	2 „	+ 32	9 „	1535	1 : 1500
Schwarzweißes Männchen	1900	30 „	2 „	+ 32	9 „	1875	1 : 1200
Weißschwarzes Weibchen	1850	30 „	2 „	+ 32	9 „	1850	1 : 850

1) Dieses Tier zeigte im Augenblick der Extraktion des Blutes Atembeschwerden und häufigen Husten. Es starb am Tage nach der Extraktion des Blutes und bot Blutüberfüllung der Lungen und Verschrumpfung des unteren rechten Lappens dar.

2) In den letzten Lebensstunden bietet es gleiche Symptome dar wie das vorgenannte. Ebenso gleichen nekroskopischen Befund.

Zusammenfassende Uebersicht.

	Agglutinierender Wert des Serums	
	Dem Bade unterzogene Tiere	Kontrolltiere
1	—	1:1250
2	1:2400	1:1100
3	1:2900	1:1200
4	1:1250	1:1500
5	1:3150	1:1200
6	—	1:850
Durchschnitt der erhaltenen agglutinierenden Werte		
1:2425		1:1250 ¹⁾

Die Verschiedenheit zwischen dem agglutinierenden Werte des Serums der dem Bade unterzogenen Tiere und dem derjenigen, die solcher Behandlung nicht teilhaftig wurden, ist beachtenswert; da sich Beständigkeit der Resultate ergab und in Erwägung auch der Schwierigkeiten, die man hat, wenn man die Kaninchen dem Bade unterzieht, glaubte ich, mich auf eine sehr begrenzte Zahl von Versuchen beschränken zu können. Wenn in einer Zahl des Sammelbildes das Ergebnis einen Widerspruch darzubieten scheint, so läßt sich das vielleicht mit der dazwischengekommenen Krankheit in Verbindung bringen, welche das Tier zum Tode führte. Ich kann also aus alledem schließen, daß das während des gegen den Typhus gerichteten Immunisationsvorganges wiederholte kalte Bad in den Tieren eine größere Agglutininproduktion ergibt als diejenige ist, die man bei anderen feststellt, welche gleichermaßen gegen Typhus immunisiert werden, aber nicht dem kalten Bade unterzogen sind.

* * *

Welche Bedeutung man dem Einfluß der umgebenden Temperatur auf die Hervorbringung von agglutinierender Substanz für den Typhusbacillus in Bezug zur Hervorbringung anderer Antikörper und zur Epidemiologie dieser Krankheit beizumessen habe, erscheint zur Stunde nicht genügend klargestellt. Zu viele Meinungsverschiedenheiten bestehen noch zwischen denen, die, wie Trumpp, annahmen, daß enge Beziehungen zwischen der Menge des im Blutserum von gegen Typhus immunisierten Tieren bestehenden Agglutinins und den anderen Antikörpern für diese Infektion bestehen, und jenen, die, wie Fraenkel, Otto, Pfeiffer und Kolle, Bonome und Ravenna annahmen, daß dieses Verhältnis nicht bestehe, oder höchstens wie Deutsch zulassen wollen, daß ein stark agglutinierendes Serum auch immer reich an anderen Antikörpern sei, aber daß ein an anderen Antikörpern reiches Serum zuweilen geringes agglutinierendes Vermögen aufweisen könne.

Erst dann, wenn, wie ich mir zum Arbeitsziel stelle, der Einfluß der Temperatur der Umgebung direkt auf die übrigen Antikörper des Typhus studiert sein wird, lassen sich die epidemiologischen Beobachtungen und die mit der Anwendung des kalten Bades erzielten Erfolge damit in Beziehung bringen, jedenfalls Erfolge, die schon in meinen

1) Auch diese Durchschnittszahlen wurden erhalten, indem von der Berechnung diejenigen Kontrolltiere ausgeschaltet wurden, denen nicht die entsprechenden dem Bade unterzogenen Tiere gegenüberstehen.

oben erwähnten Erfahrungen einige Erklärung zu finden scheinen, wenn es wahr ist, daß die agglutinierende Substanz die Bacillen des Typhus gegen die Aktion der Bakteriolyse weniger widerstandsfähig macht.

Literatur.

- Bonome e Ravenna, Sugli anticorpi immunizzanti del siero di convalescenti di tifo e sul rapporto di questi con le agglutinine. (Riforma med. 1903.)
 Courmont et Doyon, Du tétanos de la grenouille. Influence de la température ambiente sort de la toxine tétanique chez la grenouille réfractaire. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1898.)
 Deutsch, Contribution à l'étude de l'origine des anticorps typhiques. (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899.)
 Fraenkel u. Otto, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. (Münch. med. Wochenschr. 1897.)
 Levaditi, L'action des sels sur l'organisme, au point de vue de la genèse des propriétés agglutinatives. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1899.)
 Müller, Influenza delle alterazioni artificiali del ricambio sulla produzione di anticorpi. (Rivista d'Igiene e Sanità pubblica. 1905.)
 Nicolle, Suite d'expériences relatives au phénomène de l'agglutination. (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1904.)
 Pfeiffer u. Kolle, Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. (Centralbl. f. Bakt. etc. 1896.)
 Rodet, Sur les propriétés immunisantes des produits salubres du bacille d'Eberth et du bacille coli et en particulier sur leur aptitude à faire naître dans les humeurs le pouvoir agglutinatif. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1898.)
 Saquépée, Variabilité de l'aptitude agglutinative. (Ann. de l'Inst. Pasteur.)
 Trumpp, Das Phänomen der Agglutination und seine Beziehungen zur Immunität. (Arch. f. Hyg. Bd. XXXIII.)

Nachdruck verboten.

Etude sur l'immunité conférée par la méthode des sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants.

Par le Dr. H. De Waele, Médecin-adjoint à l'Hôpital Civil de Gand.

Avec 21 figures.

(Schluß.)

Les substances qui dialysent in vitro au cours de la culture.

Afin d'obtenir les substances dialysantes, nous effectuons les cultures dans de grands sacs de cellulose plongeant eux-mêmes dans du bouillon ou du liquide physiologique isotonique. Voir croquis.

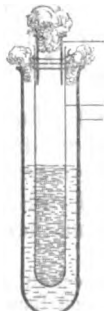


Fig. 1.

En général la culture est plus abondante que dans un tube ordinaire; elle paraît favorisée par l'échange osmotique qui renouvelle le liquide nutritif à l'intérieur du sac.

Même quand le liquide extérieur est constitué par la solution physiologique du chlorure de sodium, la culture est riche; seulement elle s'arrête bientôt sauf pour les bacilles tuberculeux qui continuent à proliférer longtemps.

Une culture de choléra, typhus, pyocyaneus, charbon, etc., prolifie pendant 15 à 20 jours sans que l'on observe de changements dans le dispositif décrit, puis, progressivement, en peu de jours, le contenu liquide du sac diminue, le sac

s'aplatit souvent notablement; la culture tombe tout entière au fond du sac, elle est arrêtée.

Pour certains microbes, spécialement pour le bacille diphtérique qui se développe en couche à la surface et qui au début de la culture produit de l'acide, il faut secouer le tube au moins 2 fois par jour pour faire descendre la couche microbienne superficielle, sinon, sous l'action de l'acide, la cellulose se dissout et la paroi peut devenir assez mince pour laisser passer les microbes.

La dialyse et la toxine diphtérique.

La plupart des traités classiques disent que la toxine diphtérique dialyse faiblement, mais en général on n'indique pas la nature du dialyseur. Or, les expériences préliminaires faites avec des ferments nous ont montré que les membranes animales sont plus perméables que les membranes de cellulose. Certains auteurs: Rodet, Guischoff, Chassin et Moussu ont essayé de préciser ces conditions [cité d'après v. Calcar (6)].

Des recherches faites par v. Calcar il résulte que la toxine ne dialyse pas à travers la membrane amniotique humaine préparée, si ce n'est avec l'intervention d'une pression. On peut arriver à la faire dialyser sous pression et la rapidité du phénomène serait différente pour la toxine et la toxone, ce qui permettrait de les séparer.

Römer (17) reprit ces expériences en employant les „Dialysierhülsen Schleicher-Schull“. Déjà sans pression le liquide intérieur avait perdu après 3 jours 30% de sa toxicité; mais l'auteur ne peut réaliser la séparation de la toxone et de la toxine. Sous forte pression les deux parties du produit microbien passent parallèlement.

L'importance des conditions de l'expérience: dialyse à travers une paroi de cellulose sans pression nous a engagé à reprendre la recherche avec les mêmes matériaux qui nous ont servi à toutes nos recherches. Après 2 jours on recueille le liquide extérieur (liquide physiologique) et après avoir ramené par le calcul le volume au volume primitif de la toxine employée, on en injecte une quantité correspondante à une dose 12 fois mortelle. Le lendemain l'animal ne présente ni fièvre, ni œdème et ne devient pas malade par la suite. Dans les conditions énoncées la toxine n'est donc pas dialysable.

La dialyse et la tuberculine.

On introduit dans l'appareil dialysateur, d'un côté du bouillon ordinaire, ou bien une solution de chlorure de sodium à 9‰, de l'autre côté de la tuberculine brute. Le volume de celle-ci augmente par suite des échanges osmotiques, et si l'on donne au liquide extérieur un volume égal à 9 fois celui de la tuberculine brute, on obtient un liquide correspondant à la dilution habituelle $\frac{1}{10}$.

Le produit de la dialyse aussi bien que le liquide resté à l'intérieur du sac dialysant provoque la réaction de la tuberculine, le premier aux doses que la tuberculine diluée ordinaire, l'autre est moins actif c'est-à-dire qu'ils sont bien supportés par la bête bovine saine et donnent la réaction classique chez la bête tuberculeuse; ils tuent d'autre part à la dose habituelle le cobaye tuberculeux.

On trouve une autre preuve de la dialysation de la tuberculine dans la constatation que l'on doit à Moussu (13): l'introduction d'un sac à une bête tuberculeuse agit comme une injection de tuberculine.

La dialyse et les produits de la culture du bacille pyocyanique.

Nos expériences ont été faites avec des cultures du bacille pyocyanique, faites simultanément dans un ballon ordinaire et dans un appareil à dialyse (voir plus haut).

Nous avons pu constater que le pigment ainsi que l'hémolysine (essayée avec le sang du chien) passent dans le liquide extérieur. La matière mucilagineuse, non plus que la toxine ni le ferment subtilisateur de la gélatine, ne passent.

La pyocyanaase dialyserait d'après Emmerich et Löw. Il nous a été possible de vérifier le fait en nous basant sur les propriétés protectrices de ce produit pour le cobaye infecté peu après par le bacille charbonneux. La pyocyanaase se trouve dans le liquide qui dialyse au cours de la culture d'après le dispositif que nous avons décrit plus loin: En effet, l'injection de ce liquide à la dose de 8 c. c. a retardé la mort des cobayes de 48 et 55 heures.

La dialyse et l'hémolysine, l'agglutinogène et le précipitogène.

Nous avons vu plus haut que l'hémolysine du bacille pyocyanique passe à travers la membrane de cellulose.

Nous avons voulu nous rendre compte si l'agglutinogène et le précipitogène passent: ces recherches ont été faites avec le bacille typhique.

Un lapin reçoit dans le péritoine:

Le 16 novembre 10 c. c. du liquide extérieur d'une culture de 24 heures de bacille typhique en sac in vitro (d'après le dispositif décrit);
le 22 novembre, nouvelle injection de 10 c. c.;

le 5 décembre il est saigné. On avait recueilli également du sérum de l'animal avant la mise en expérience. Les 2 sérums sont éprouvés vis-à-vis d'une culture de bacille typhique de 24 heures en bouillon, du filtrat d'une culture de 1½ mois et du dialysat injecté. L'action est nulle sur tous trois.

Le 31 décembre l'animal reçoit 10 c. c. du liquide extérieur d'une culture analogue âgée de 15 jours;

le 30 décembre, nouvelle injection de 10 c. c.;

le 6 janvier, saignée. Le sérum est éprouvé en même temps que l'on reprend l'expérience avec le sérum précédent.

Le résultat est également nul.

Toxicité des substances dialysantes.

I. Quand, à des cultures de 24 heures de choléra, de typhus, de charbon, de tuberculose on prélève le liquide extérieur du dialyseur ainsi que le liquide intérieur que l'on débarrasse des corps microbiens par filtration à la bougie, on ne constate guère de différences dans l'action sur le cobaye. La santé des animaux n'est pas troublée d'une façon appréciable par l'injection sous-cutanée de 2 c. c. de ces liquides; le liquide dialysé donne parfois une légère hyperthermie durant 2 à 3 jours.

Pour un streptocoque, virulent seulement à dose massive (3—5 c. c.), l'action de ces liquides surtout du liquide extérieur est spécialement cachectisante. Le cobaye auquel on a injecté sous la peau 2 c. c. du liquide intérieur succombe après 10 jours; le liquide extérieur entraîne la mort après 5 jours, à la même dose.

II. Quand on laisse la culture s'achever et que l'on recueille le liquide extérieur voici les résultats des recherches entreprises dans ces substances.

A. Liquide externe obtenu avec le bacille du choléra, souche virulente, avec addition de tricrésol.

5 c. c. injectés sous la peau ne sont pas toxiques. Le liquide possède certaines propriétés préventives. Les animaux infectés 7 jours après l'injection, soit dans le péritoine, soit sous la peau, ont une survie de 36 à 48 heures sur le témoin.

3 animaux qui ont reçu en 11 jours 8 c. c. en 2 injections, et infectés 6 jours après la dernière injection, ne sont pas plus résistants que les précédents.

B. Liquide extérieur obtenu avec le bacille diphtérique M.W. (souche très peu toxique mais virulente) après quatre semaines de culture, et additionné de tricrésol.

Le produit est toxique pour le cobaye à raison de 2 c. c. pour 100 g, et pour le lapin à raison de 5—10 c. c. par kilogramme.

Cette toxicité ne peut être due à de petites quantités de toxines vraie: les conditions de culture sont peu propres à la formation de toxine, d'ailleurs la souche est très peu toxigène et la toxine ne dialyse pas à travers la cellulose. L'action est lente et porte un caractère cachectisant connu d'ailleurs depuis longtemps pour des doses massives de filtrats de cultures peu toxiques et que l'on disait renfermer une toxine peu active. Enfin nous n'avons pas observé la production de paralysies.

Toutefois des injections répétées à un animal lui ont donné une survie après une dose deux fois mortelle de toxine.

L'injection détermine chez l'animal une légère élévation de température: $0,5^{\circ}$ survenant après l'injection, diminuant ensuite pour reprendre après la 48^e heure et se maintenant huit jours environ. Une 2^e injection faite 8 jours après la 1^{re} provoque une réaction plus rapide et moins longue; une 3^e injection faite 20 jours après la 2^e donne une réaction plus rapide: 1 à $1,2^{\circ}$ qui se produit endedans les 24 heures pour retomber aussitôt (fig. 2).



Fig. 2.

Les éléments font défaut pour préciser si c'est là un phénomène d'accoutumance ou bien d'immunisation.

Nous revenons plus loin sur les phénomènes intéressants provoqués par l'injection de cette substance à des animaux porteurs de sacs.

Le liquide possède à un certain degré une action préventive. Aussi des injections de 3 c. c. et de 5 c. c. données à 5 jours d'intervalle et suivies après 5 à 6 jours de l'infection de contrôle permettent de constater une survie double que pour les animaux témoins.

Il paraît y avoir aussi un certain degré de protection contre la toxine: après un traitement analogue une dose deux fois mortelle de toxine ne tua le cobaye qu'en 4 à 5 jours. Cela est peu démonstratif et le produit nécessaire nous fit défaut pour reprendre l'expérience.

Le liquide conserve ses propriétés à la lumière et à l'air ; le chauffage à 100° (20 minutes) les lui fait perdre en partie seulement ; il faut des doses bien plus fortes pour provoquer les mêmes réactions fébriles chez le cobaye (fig. 3).

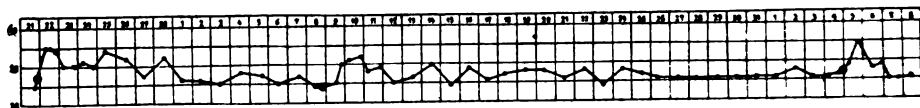


Fig. 3.

C. Liquide extérieur obtenu avec le bacille du charbon, souche P., très virulente.

Le liquide n'est pas encore toxique pour le cobaye aux doses où l'est le liquide analogue obtenu avec le bacille diphtérique. Son injection répétée prête aux mêmes observations les courbes thermiques d'animaux ayant reçu des injections répétées de ce liquide ressemblent à celles que nous avons décrites pour le bacille diphtérique (fig. 4).

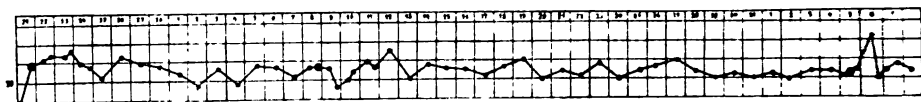


Fig. 4.

L'action affaiblissante de la chaleur est plus manifeste que pour le dérivé du bacille diphtérique (fig. 5).



Fig. 5.

Le liquide présente en outre la caractéristique décrite pour divers produits tirés des cultures du bacille charbonneux : celle d'être plus toxique pour les animaux réfractaires au charbon que pour les autres.

Ainsi 1 c. c. tue une grenouille en 2 jours

"	$\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	8	"
"	$\frac{1}{4}$	"	"	"	"	"	15	"

les grenouilles présentent une forte rigidité cadavérique.

Enfin le liquide a une certaine action préventive. Il donne en général après une ou plusieurs injections une survie de 24 heures au cobaye infecté à dose massive.

Nous n'avons pas observé d'action curative en infectant à l'animal aussitôt après l'infection et ensuite tous les jours ($\frac{1}{2}$ c. c.). Ces animaux, infectés à petite dose, sont morts en même temps que les témoins.

D. Liquide extérieur obtenu avec le bacille de la tuberculose.

Nous avons vu plus haut que la tuberculine dialyse. Il était donc probable que cette substance devait se trouver dans le liquide extérieur de nos cultures (en l'espèce après un séjour de 3 mois à l'étuve.

En effet ce liquide (additionné de tricrésol) et employé aux doses habituelles de la tuberculine diluée, agit d'une façon au moins aussi active que la tuberculine ordinaire que l'Institut Pasteur de Paris avait bien voulu nous envoyer.

On pourrait d'ailleurs obtenir aussi une tuberculine très active et relativement plus pure.

Nous nous trouvons aussi dans des conditions favorables pour reprendre l'épreuve des tuberculines fabriquées avec des bacilles tuberculeux des animaux à sang froid.

La bibliographie nous montre que des essais analogues ont été faits par Rabinowitsch (16) qui estime la réaction suffisante pour la considérer comme commune à tout le groupe des bacilles tuberculeux.

Irimescu (10) a expérimenté avec les bacilles du beurre, du timothée et avec ceux des poissons et de l'orvet. Ces derniers ont donné la réaction la plus faible, ne dépassant pas 1,4° chez les cobayes.

Le résultat se vérifia par l'application a des malades tuberculeux.

M. le vétérinaire Jules Van de Walle a bien voulu se charger d'essayer ces tuberculines dialysées. Les produits des bacilles tuberculeux des poissons et de l'orvet n'ont pas donné chez le bœuf de réaction

Essai des tuberculines sur animaux bovins.

	Vaches	Avant l'injection	12 h.	15 h.	18 h.	21 h.	Constatations à l'abatage
Tuberculine Pasteur dialysée 1 mois; liquide extérieur 3 c. c.	1	38,9	38,9	38,7	38,8	38,9	Indemne de tub.
	2	38,8	38,6	38,6	38,5	38,7	" " "
	3	38,7	38,5	38,5	39,1	39,1	" " "
	4	38,1	38,7	39,2	39,8	39,8	Tuberculose généralisée très prononcée (saisie)
	5	38,9	38,7	38,7	38,7	38,8	Indemne
Tuberculine Pasteur dialysée 8 jours; liquide extérieur 3 c. c.	1	38,4	39,1	39,1		39,6	Tuberculose poumons ganglion bronchiques et médiastinaux
	2	39,1	39,1	39,3		39,8	Lésions ganglionnaires douteuses
Culture du bacille tuberculeux souche D.V. en sac 3 mois; liquide extérieur 3 c. c.	1	39	38,9	38,9			Indemne
	2	38,8	38,5	38,6			"
	3	39,3	38,8	39,1	39,1	39,1	"
	4	39,2	39	38,9	38,9	38,8	"
	5	38,7	39,4	39,9	40	40	Tuberculose pulmonaire et ganglionnaire
Tuberculine de l'orvet, culture en sac à 18°, 5 mois; liquide extérieur 4 c. c.	1	38,6	38	38,2		38,1	Indemne
	2	38,2	37,9	37,8		37,6	Tuberculose pulmonaire et ganglionnaire
	3	38,8	38,4	38,2		37,8	Tuberculose généralisée (saisie)
Tuberculine d. poissons, culture en sac à 18°, 5 mois; liquide extérieur 3 c. c.	1	39	39			39,3	Indemne
	2	38,6	38,4	38,5		38,5	"
	3	38,5	38,5	38,7		38,6	"
	4	38,5	38,5	38,4		38,4	Tuberculose pulmonaire et ganglionnaire
	5	38,8	38,6	38,2		38,6	Tuberculose ganglions médiastinaux
Tuberculine poissons, tuberculine préparée par la méthode ordinaire, culture de 4½ mois, 3 c. c.	1	38,5	38,6	38,6		38,5	Indemne
	2	38,5	38,7	38,2		38,3	"
	3	38,9	39,3	39,4		39,5	"
	4	38,5	38,2	38,5		38,4	Tuberculose généralisée (saisie)

caractéristique aux doses habituelles. Les animaux bovins nécessaires nous ont fait défaut jusqu'ici pour déterminer à quelle dose nos produits eussent pu éventuellement donner la réaction.

Le détail de ces injections se trouve réuni dans le tableau suivant (Tab. p. 765)

Sensibilité des animaux porteurs de sacs aux produits microbiens homologues.

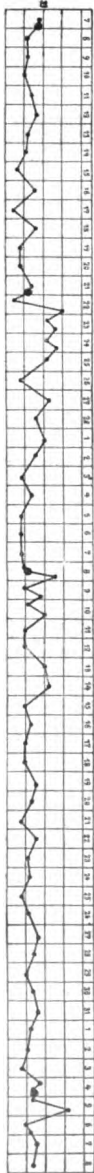


Fig. 6.

Des microbes vivants renfermés dans des sacs placés sous la peau des animaux sont incapables d'envahir l'organisme, mais y déversent leurs produits dialysables. Il était donc probable que ces animaux porteurs de sacs réagiraient vis-à-vis de l'injection de produits dialysants homologues de la même manière que vis-à-vis d'injections répétées. Le fait apparaît évident par l'examen du tableau de température du lapin 61 (fig. 6).

On voit la réaction se développer plus vite et durer moins longtemps aux injections suivantes; ici cependant, l'intervention de la 1^{ère} injection enlève de la valeur démonstrative aux injections suivantes.

Mais il est facile de compléter la démonstration en se servant d'animaux qui portent un sac depuis des temps progressivement plus longs.

Les 2 courbes thermiques ci-contre (fig. 7a u. 7b) sont celles de cobayes portant des sacs, le premier depuis 6 jours, le 2^e depuis 15 jours (bacille diphtérique M.W., injection de 1 c. c. de liquide extérieur d'une culture en sac in vitro 1 mois).

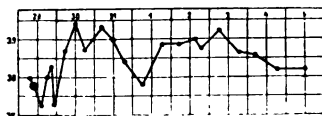


Fig. 7a.

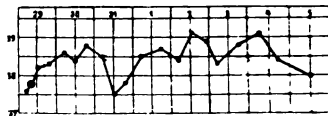


Fig. 7b.

Pour le lapin 61 l'injection avait été faite le soir (comme on le fait pour les injections de tuberculine pour le bœuf), nous n'avons donc pu relever la température pendant les 15 premières heures qui suivent l'injection.

On voit par l'expérience suivante que dans le cas où l'animal porte un sac depuis un certain temps, la réaction se produit avant les 24 heures: lapin porteur depuis 18 jours d'un sac renfermant le bacille diphtérique M.W., réagissant à l'injection de 1,5 c. c. de liquide extérieur d'une culture en sac in vitro du même bacille de un mois (fig. 8).

Une même injection faite à un lapin neuf élève la température d'une façon moins accusée mais plus persistante (fig. 9)¹⁾.

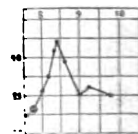


Fig. 8.

1) Il est à remarquer d'une façon générale que les animaux dont on dispose dans les laboratoires sont moins favorables à ce genre d'expériences que les bovidés ou les

La toxine diphtérique elle-même ne produit pas de réaction spéciale chez les animaux porteurs de sac, c'est-à-dire que ces animaux ne sont pas rendus plus sensibles à son action (fig. 10, 11, 12).

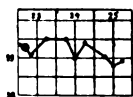


Fig. 9.

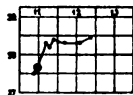


Fig. 10.



Fig. 11.

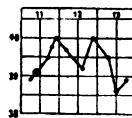


Fig. 12.

Dans une dose submortelle de toxine les produits dialysables se trouvent en quantité trop faible pour agir, mais si on injecte des doses plus fortes de toxine brute (sous toluol) dont l'action toxique est altérée par la chaleur on observe que ces injections, inoffensive chez les animaux de contrôle, tuent à bref délai les animaux porteurs de sacs. Ces animaux sont donc rendus plus sensibles à l'action de ces substances dialysables.

Cobaye neuf, injection de toxine W. 0,015 (0,02 dose mortelle)

Cobaye sac depuis 20 jours, injection idem (fig. 11)

Lapin sac „ 28 „ „ „ „ (fig. 12)

Les animaux suivants sont été injectés avec de la toxine Br. (dose mortelle 0,03), chauffée pendant 6 heures à 60° (la toxine serait alors, d'après les auteurs, devenue inoffensive). Injection de 0,5 c. c.

Cobaye neuf (fig. 13a)

Cobaye porteur d'un sac depuis 20 jours (fig. 13b)

Cobaye porteur d'un sac depuis 30 jours (fig. 13c)

Lapin porteur d'un sac depuis 30 jours (fig. 14).

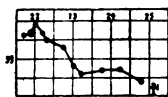


Fig. 13a.

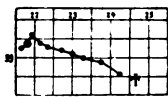


Fig. 13b.

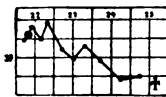


Fig. 13c.



Fig. 14.

Les expériences faites avec des microbes moins virulents pour le cobaye et le lapin sont plus démonstratives. Le délai à partir de la mise du sac sous la peau jusqu'au moment où l'injection donne une réaction caractéristique est également plus court.

1° Expériences avec le bacille pyocyanique.

Déjà le séjour du sac sous la peau pendant 10 jours suffit pour que la réaction se produise.

Le cobaye réagit par une hyperthermie peu élevée mais prolongée à l'injection du liquide extérieur d'une culture en sac in vitro de 15 jours.

Le cobaye porteur d'un sac réagit plus vite, plus fort et d'une façon plus brève.

animaux de grande taille. La température du cobaye est moins stable que celle des grands animaux, elle l'est déjà moins que celle du lapin. Spécialement dans les expériences qui nous occupent on observe souvent des oscillations peu étendues, qui sont augmentées déjà à la suite d'une injection de 1—2 c. c. de bouillon de culture.

Cobaye porteur d'un sac depuis 10 jours, injection de 3 c. c. du liquide extérieur (fig. 15)

Cobaye neuf: injection de 3 c. c. idem (fig. 16)

" " " " 1 " " (fig. 17)



Fig. 15.



Fig. 16.

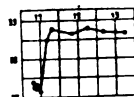


Fig. 17.

2° Expériences faites avec le bacille typhique.

Le cobaye réagit également vis-à-vis du dialysat de culture du bacille typhique en sac in vitro de 15 jours par de l'hyperthermie prolongée (en injection à la dose de 1 c. c.) (fig. 18) et peu ou pas vis-à-vis d'une injection de 1 c. c. de culture ordinaire en bouillon (24 heures) (fig. 20).

Au contraire, le cobaye porteur d'un sac depuis 12 jours réagit d'une façon plus rapide, plus intense et moins prolongée vis-à-vis des mêmes injections de dialysat (fig. 19) et de culture (mêmes doses) (fig. 21).

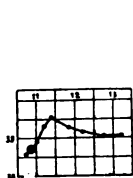


Fig. 18.

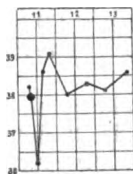


Fig. 19.

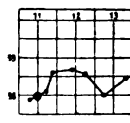


Fig. 20.

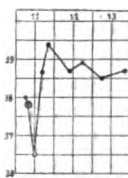


Fig. 21.

On peut se demander si les conditions de nos expériences: séjour dans l'organisme d'un sac renfermant des microbes vivants et permettant la dialyse des produits solubles dialysants mais s'opposant à la diffusion des microbes, on peut se demander, disons nous, si ces conditions ne peuvent être rapprochées du processus de la tuberculose chronique, où le bacille de Koch se trouve également renfermé dans une capsule organique constituant le tubercule.

Cette considération théorique semble d'autant plus plausible que l'on sait que les animaux porteurs de sacs renfermant des bacilles de Koch se comportent comme des animaux tuberculeux au point de vue qui nous occupe. Moussu a notamment déterminé qu'ils présentent la réaction de la tuberculine à partir de 1½ mois après la pose des sacs, et mieux encore après 3 mois.

La tuberculine de Koch est un des produits dialysables du bacille tuberculeux. C'est donc avec les produits dialysables des cultures des bacilles diphtériques, typhiques etc., que nous avons commencé nos expériences.

Mais on sait d'autre part que la culture entière ainsi que de nombreux produits tirés des cultures du bacille de Koch et des corps bacillaires donnent la tuberculine-réaction. C'est dans ce but que nous avons étendu nos expériences en employant la culture du bacille typhique, et la toxine diphtérique.

On a vu que des injections répétées donnent dès la 2^e injection une réaction plus rapide, plus forte, plus courte. Les animaux porteurs de sacs, plus encore que les animaux déjà antérieurement injectés réagissent d'une façon plus rapide, plus intense et plus courte à l'injection des produits dialysables des cultures. Cette réaction ressemble par là à celle dite réaction de la tuberculine.

Le fait d'être moins thermostable que les produits de dialyse des cultures du bacille tuberculeux ne fait pas obstacle à cette comparaison.

Il semble donc que les substances dialysables agissent d'une façon différente des toxines vraies non dialysables auxquelles les animaux deviennent de moins en moins sensibles à la suite d'injections répétées.

On sait par Behring et Kitashima (19) que les cobayes acquièrent une certaine hypersensibilité vis-à-vis de la toxine tétanique, mais nous soulevons ici l'idée que cet effet est peut-être dû à des substances dialysantes y renfermées.

On connaît d'autres substances qui provoquent de l'hypersensibilité. Telles sont les sérums hétérogènes (14, 15) et surtout deux substances décrites par Richet (20): la thalassine et la congestine pour lesquelles cet auteur a créé le nom de phénomènes d'anaphylaxie.

Peut-être les substances microbiennes dialysantes (et la tuberculine) pourront-elles être rapprochées de ces dernières substances¹⁾. C'est ce que nous nous proposons d'étudier dans un prochain travail.

Devant cette interprétation, la tuberculine-réaction ne serait plus en quelque sorte un fait isolé.

Le phénomène serait commun à tous les microbes placés dans des conditions analogues, conditions que la nature réalise par la chronicité, la localisation limitée et l'absence de tendance à l'envahissement septicémique.

Résumé.

1° Les animaux porteurs de sacs acquièrent pendant qu'ils les portent une immunité progressive, mais peu forte et irrégulière; celle-ci devient plus forte après l'enlèvement du sac.

2° Avec tous les microbes et surtout avec ceux qui sont très virulents, on observe qu'une notable partie des animaux meurt d'intoxication, sans fièvre bien accusée, mais dans un état de cachexie d'autant plus prononcée que l'intoxication s'est faite moins vite.

On observe le fait, même avec des microbes très peu virulents et en particulier avec le bacille tuberculeux des poissons et de l'orvet, et le bacille pyocyanique. Ce pouvoir toxique réalisé *in vivo* et qui ne se trouve pas dans les dialysats de cultures *in vitro* impose un rapprochement avec l'aggressine.

3° Au point de vue pratique, le séjour des sacs doit donc être peu prolongé (temps à déterminer pour les différentes microbes) et pour divers microbes on devra éviter les souches donnant l'intoxication cachectisante.

4° La toxine diphtérique ne passe pas à travers une membrane de cellulose sous la pression atmosphérique non plus que l'agglutinogène et le précipitogène du bacille typhique. L'hémolysine du pyocyanus et la pyocyanase, passent.

5° Les sacs *in vivo* renfermant le bacille diphtérique ne confèrent pas l'immunité contre la toxine diphtérique.

1) La réaction de la malléine est probablement du même ordre.

6° Les substances dialysant dans des cultures en sac in vitro (d'après le dispositif indiqué) paraissent conférer peu de temps après leur injection une légère propriété préventive; une action curative ne fut pas obtenue.

7° On observe chez les animaux, à la suite d'injections répétées de substances dialysantes et aussi chez ceux qui portent des sacs qu'une nouvelle injection de liquide dialysant provoque une réaction fébrile plus rapide, plus élevée et moins prolongée que chez les animaux normaux. Les substances dialysantes que l'on obtient in vitro produisent donc le phénomène de l'anaphylaxie. La réaction est d'autant plus caractéristique que l'animal porte le sac depuis plus longtemps. Les délais diffèrent d'après les animaux et d'après les microbes.

8° Cette réaction peut être comparée à la tuberculine-réaction et concourir à l'interprétation de celle-ci.

Travail du Laboratoire de l'Hôpital Civil.

Bibliographie.

- 1) Bail, Untersuchungen über natürliche und künstliche Milzbrandimmunität. (Centralbl. f. Bakt. etc. Orig. Bd. XXXVI. 1903. p. 267.)
- 2) — —, Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 9.
- 3) Balthazard, Toxines et antitoxines typhiques. Paris 1903.
- 4) Bisanti, Vaccination contre le choléra des poules par les toxines. (Compt. rend. soc. biol. 1904. No. 28.)
- 5) Calcar, Ueber die Konstitution des Diphtheriegiftes. (Berliner klin. Wochenschr. 1904. No. 39.)
- 6) — —, Ueber Dialyse und einzelne ihrer Anwendungen. (Ibid. 1905. No. 43.)
- 7) De Waele et Sugg, Experimentelle Untersuchungen über Kuhpockenlymphe. (Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Orig. Bd. XXXIX. 1905.)
- 8) — —, Sur la production de l'immunité par la méthode des sacs de collodion. (Compt. rend. soc. biol. 1904.)
- 9) Heymans, Bull. Acad. de méd. de Belgique. 1904. 31 déc.
- 10) Irimescu, Action comparée des paratuberculines. (Compt. rend. soc. biol. 1905. 4 nov.)
- 11) Metschnikoff, Roux et Salimbeni, Toxine et antitoxine cholériques. (Ann. de l'Inst. Pasteur. T. X. 1876.)
- 12) Moussu, Culture de tuberculose in vivo chez des animaux sains. (Compt. rend. soc. biol. 1905. 24 nov.)
- 13) — —, Ibid. 11 nov.
- 14) v. Pirquet, Zur Theorie der Inkubationszeit. (Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 45.)
- 15) v. Pirquet, Die Serumkrankheit. Leipzig und Wien 1905.
- 16) Rabinowitsch, Congrès tuberculose. Paris 1905. D'après des réferats.
- 17) Roux et Nocard, Le microbe de la péripneumonie. (Ann. de l'Institut. Pasteur. 1898.)
- 18) Behring und Kitashima, Ueber Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. (Berliner klin. Wochenschr. 1901. No. 6.)
- 19) Richet, De l'action de la congestive sur les lapins et de ses effets anaphylactiques. (Compt. rend. soc. biol. 1905.)
- 20) — —, De l'anaphylaxie après injection de congestion chez le chien. (Ibid.)

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über die Immunisierung mit durch das Sonnenlicht abgetöteten oder abgeschwächten Milzbrand- und Tuberkelbacillen.

[Aus dem hygienischen Institute der kgl. Universität Neapel.
Vorstand: Prof. V. de Giaxa.]

Von Dr. **A. Di Donna**, Assistenten des Institutes.

(Schluß.)

B. Da der Gang der verschiedenen Infektionen nicht bei allen Meer-schweinchen gleich war, sondern etwas, wenn auch leicht, abwich, so führe ich die Geschichte eines anderen Tieres an.

Wie das andere am 5. Juli behandelt, wiegt es 660 g, Temperatur 38,2°, welche bis zum 15. Juli anhielt und nur Temperaturschwankungen von 2—3 Zehntel aufwies. Das Gewicht vermindert sich am 6. Tage um 50 g und mehr, dann fängt es wieder an sich zu heben. Der Absceß resorbiert sich aber sehr langsam.

Am 28. Juli erhält es die 3. Impfung von 6 Tage lang ausgesetzten Bacillen; Gewicht 665 g. Es zeigt sich eine Infiltration von der Größe eines 5-Centimesstückes und rasch die Bildung eines lokalen Abscesses von der Größe einer kleinen Nuß, welcher lange Zeit bestand; er öffnet sich und heilt spontan aus.

Nach 9 Tagen seit dieser 3. Impfung:

Am 6. Aug.	Gewicht	670 g,	Temperatur	38,6°
" 7.	"	"	680 "	" 38,9°
" 8.	"	"	675 "	" 38,8°
" 9.	"	"	685 "	" 38,5°
" 10.	"	"	680 "	" 38,6°
" 11.	"	"	675 "	" 38,4°
" 12.	"	"	680 "	" 38,5°
" 13.	"	"	665 "	" 38,1°.

Am 20. August zeigte sich ohne einen abschätzbaren Grund eine leichte Hebung der Temperatur, welche dann wieder normal wurde.

Am 13. Sept. wog das Tier 660 g, Temperatur 38,4°. Es wurde mit 4 Tage lang ausgesetzten Bacillen geimpft. Am 20. Sept. wog es 685 g, Temperatur 38,3°. Infolge der Inokulation bemerkte man an der Stichstelle Infiltration und Absceßbildung, welche gegen das Ende des Monats ausheilte. Man hat Reaktion der Lymphdrüsen, wie in dem Meer-schweinchen A.

Am 15. Jan. wog es 730 g, Temperatur 38,1°. Es wurde mit Bacillen infiziert, welche 2 Tage lang exponiert waren. Man bemerkte einen Lokalabsceß, welcher dann ausheilte. Dann folgte eine allmähliche sehr empfindliche Gewichtsabnahme, so daß am 12. Febr. das Tier 480 g wog, die Temperatur stieg nicht über 38,1°, manchmal bis auf 37,8° heruntergehend. Reaktion der Lymphdrüsen. Ich verdoppelte die tägliche Ration Hafer.

Am 28. Febr. erreicht das Gewicht 560 g, Temperatur 38,4°; am 28. März Gewicht 630 g, Temperatur 38,2°. Am 26. April wird es getötet; es wog 715 g, Temperatur 38,2°.

Obduktion: Die Abscesse sind ganz ausgeheilt. Das Meerschweinchen ist wesentlich gemästet. Die inneren Organe und das lymphatische Drüsensystem waren ganz gesund.

Dasselbe Resultat hatte man mit 2 anderen Meerschweinchen.

C. Aus den beiden angeführten Versuchen ersieht man, daß zwischen der Inokulation vom 13. Sept. mit 4 Tage lang ausgesetzten Bacillen und der vom 15. Jan. mit 2 Tage lang ausgesetzten Bacillen 4 Monate vergingen. Die Verspätung rührte daher, daß 2 andere derselben Behandlung, bis zu den 4 Tage lang ausgesetzten Bacillen, unterworfenen Meerschweinchen dann mit $\frac{1}{5}$ Oese nicht abgeschwächter Bacillen geimpft wurden zu dem Zwecke, den erreichten Immunitätszustand derselben zu prüfen.

Diese Meerschweinchen aber erkrankten an Tuberkulose gleich den mit $\frac{1}{10}$ Oese geimpften Kontrolltieren; eines von diesen starb sogar lange Zeit vor den anderen.

Bei der Obduktion fand man wenige Tuberkeln in der Milz, der Leber und der Lunge und Tuberkulose der Inguinaldrüsen. Es bestand an der Impfstelle keine Läsion.

Das andere Meerschweinchen wurde getötet, da es nahe am Sterben war, am 26. April. Es fand sich diffuse Tuberkulose der Organe vor.

D. Andere 4 Meerschweinchen wurden wie A und B am 16. Febr., d. i. 1 Monat nach der Impfung, mit 2 Tage lang der Sonne ausgesetzten Bacillen, da ihr Gewicht gestiegen und die Temperatur eine normale war, mit $\frac{1}{5}$ Oese einer 1 Monat alten Reinkultur geimpft.

Ich berichte über die Geschichte eines derselben.

Vom 17.—28. Febr. blieb das Gewicht konstant. Die Temperatur stieg 2—3 Zehntelgrade. Die lokale Reaktion war lebhaft, verminderte sich aber allmählich bis fast zum Verschwinden, aber nicht gänzlich, da sich sehr spät ein sehr kleines Geschwür gebildet hatte. Es fand sich Vergrößerung der Inguinaldrüsen.

Temperatur am 1. März 38,8°

" " 3. " 38,9°

" " 5. " 39,2°

" " 7. " 39,5°

" " 9. " 39,6°

nachher blieb dieselbe fast konstant. Das Gewicht veränderte sich nicht.

Am 26. April getötet, zeigten sie ausgedehnten tuberkulösen Prozeß in allen Organen.

Es bleibt mir nun noch übrig, die Kontrollmeerschweinchen zu erwähnen, die mit lebenden Bacillen, sowie die, welche mit 6, 4 und 2 Tage lang der Sonne ausgesetzten Keimen geimpft wurden.

Die ersten, mit $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{10}$ Oese Bacillen unter die Haut infiziert, lebten ca. 2 Monate und starben natürlichen Todes, das ganze Bild der Infektion darbietend (lokales Geschwür, käsige Entartung der Lymphdrüsen, Erhöhung der Temperatur, die nie 39,7° überstieg, und Tuberkelbildung in allen inneren Organen).

Die mit $\frac{1}{2}$ Oese von 6 Tage lang im Dezember ausgesetzten Bacillen infizierten Kontrollmeerschweinchen erkrankten alle an einer überaus langsam verlaufenden Tuberkulose, keine lokalen Erscheinungen aufweisend, dagegen Vergrößerung und käsige Entartung der Inguinaldrüsen. Sie wurden am 26. April getötet, da sie schon die ersten Symptome eines nahen Endes (Abmagerung, Zerraffung der Haare,

Dyspnoë) zeigten. Von allen Meerschweinchen, die dagegen mit 6 Tage lang während des Sommers ausgesetzten Bacillen geimpft wurden, starb nur eines an Tuberkulose.

Es bleibt wenig hinsichtlich der Meerschweinchen zu sagen, welche mit 2—4 Tage lang ausgesetzten Bacillen infiziert wurden. Sie erkrankten alle an Tuberkulose, ohne deutliche Reaktion an der Impfstelle gezeigt zu haben, während sich dieselbe bemerkenswerte Entwicklung der Inguinaldrüsen zeigte, welche die Größe einer Haselnuß, mit käsiger Entartung, erreichten. Am 26. April, als sie getötet wurden, bemerkte man ein sehr begrenztes Geschwür an der Impfstelle. Die inneren Organe waren von der Infektion ergriffen.

Auf Grund der Resultate meiner Versuche ist anzunehmen, daß das direkte Sonnenlicht die toxische Wirkung des Tuberkelbacillus augenscheinlich abschwächt. Diese Tatsache tritt noch klarer hervor bei der Impfung von Keimen, welche von Kulturen herkommen, die längere Zeit, z. B. 1 Monat, ausgesetzt wurden. Ich impfte frischen Meerschweinchen bis $\frac{1}{4}$ Agarkultur von diesen Bacillen ein, ohne je den Tod der Tiere hervorzubringen, welche lokale Reaktion mit Absceßbildung, die entweder langsam sich auflöste oder durch spontane Oeffnung ausheilte, Temperaturerhöhung von einigen Zehntelgraden und eine kleine Gewichtsabnahme zeigten, von der sie, sich selbst überlassen, in sehr kurzer Frist mit merklicher Gewichtszunahme sich erholten. Diese Tiere, nach Verlauf mehrerer Monate getötet, zeigten vollkommen gesunde Organe. Ob die die Mikrobenezelle bildenden Substanzen dadurch wesentlich zerstört oder geschädigt werden oder nicht, bildet gegenwärtig das Thema meiner Versuche, die ich in einer folgenden Publikation mitteilen werde.

Ich muß die Tatsache hervorheben, daß auch nach der Inokulation von durch die Wirkung des Lichtes abgeschwächten oder abgetöteten Bacillen der Organismus bei jeder nachfolgenden Inokulation lebhafter reagiert in der Kundgebung der Lokalerscheinungen, als ein Kontrollmeerschweinchen. So bemerkt man, während in den Kontrollmeerschweinchen die Inokulation von 6 resp. 4 und 2 Tage lang ausgesetzten Keimen keine lokalen Erscheinungen zeigt, in den vorbehandelten Meerschweinchen dagegen das rasche Erscheinen lebhafter Infiltration und mehr oder weniger raschen Uebergang zur Absceßbildung, welche dann gänzlich ausheilt. Diese Erscheinungen sind gewiß in Bezug zu bringen mit einem vom Organismus erworbenen phagocytären Vermögen, welches ihn gegen die infektiöse Ursache empfindlich macht, von welcher er sich in den ihm möglichen Grenzen befreit.

Bedenkt man nun, daß die Toxizität des Tuberkelbacillus einer Temperatur von 100—120° widersteht, daß die sterilisierten oder abgetöteten Kulturen mit der Impfung in den Meerschweinchen lokale Nekrose mit käsiger Entartung, Kachexie und Tod hervorrufen [Maffucci (7), Strauss u. Gamaleia (8), Maragliano (9), Krompecher (10), Sternberg (11), Engelhardt (12) u. A.], daß die Behandlung der Tiere mit durch Abkochen in Wasser, durch die Wirkung der Antiseptika u. s. w., nach den Kochschen entscheidenden Versuchen, abgetöteten Bacillen negative Resultate geben, indem sie immer den Tod hervorbrachten, daß auch die Fette des Bacillus, selbst in mäßiger Menge eingeimpft, lokale Abscesse und den Tod der Tiere durch Kachexie her-

vorrufen (Auclair) (13), daß kleine Dosen von 1 cg Nuklein (entfettete und also mit einem Alkali behandelte Bacillen) nach de Giaksa (14) genügen, um konstant den Tod der Meerschweinchen durch Kachexie in mehr oder weniger langer Frist (4—5 Monate) hervorzubringen; andere zahlreiche Untersuchungen schließlich, welche diese Resultate bestätigen, übergehend, kann ich auf Grund der erhaltenen Resultate versichern, daß das Sonnenlicht, auf den Tuberkelbacillus wirkend, dessen stärkstes Gift abschwächt, und zwar gerade jenes, welches auf den ganzen Organismus seine Wirkung ausübt und den tödlichen Ausgang verursacht. Erwähnenswert sind die neueren Untersuchungen von Cantacuzene (15), welcher gefunden haben soll, daß die entfetteten, in hohen Dosen eingepflichten Tuberkelbacillen akute Erscheinungen und Tod hervorrufen, während die Injektion kleiner Mengen zur Heilung der Tiere führt. Dieser Forscher soll auch gesehen haben, daß man sowohl mit der Behandlung der Tiere mittels der entfetteten Bacillen und Jodjodkalilösung, als mit der Darreichung von Jodkalium die Heilung merklich befördere.

Die Immunisierung der Tiere gegen den Tuberkelbacillus, wenn man die große Zahl der bisher ausgeführten Versuche und die geringen erhaltenen Resultate bedenkt, bietet manchmal unüberwindliche Schwierigkeiten. Die toxischen Produkte des Keimes bleiben meistens im Blute angehäuft und rufen den Tod fast immer durch Kachexie hervor. Die Versuche bezüglich der Immunisierung mit Keimen, welche man phylogenetisch als dem Tuberkelbacillus angehörend betrachtet (T. der Vögel, T. der Schildkröten u. s. w.), oder mit anderen säurefesten Keimen, sind entweder aufgegeben oder mit großem Mißtrauen aufgenommen worden. Für die großen Tiere (Rinder, Pferde) stehen die Methoden Maraglianos und Behrings (16) noch obenan. Die eine hat für sich eine weitgehende, zum Teil kontroverse Literatur, die andere ist bis jetzt nicht genügend angewandt worden. Betreffs der kleinen Laboratoriumstiere sind die Versuche fast allgemein mißlungen, speziell betreffs des Meerschweinchens, welches wegen der ausgezeichneten Empfindlichkeit für die Tuberkelinfektion heute allgemein als das beste Mittel betrachtet wird, um die Wirksamkeit vieler Immunisierungs- oder Behandlungsmethoden zu beurteilen. So rettete Levy (17) von 7 kaum 2 Meerschweinchen, die er mit durch die Wirkung des Glycerins abgeschwächten Tuberkelbacillen infizierte.

Mein Urteil zusammenfassend, kann ich auf Grund meiner Untersuchungen annehmen, daß man bei Meerschweinchen, die mit durch das Licht abgetöteten Tuberkelbacillen behandelt werden, in ihrem Organismus einen Immunitätszustand hervorbringen kann, der fähig ist, der Infektion mit ebenfalls durch das Licht selbst leicht abgeschwächten Keimen (Aussetzen der Kulturen während 2 Tagen) zu widerstehen, die indes noch die Fähigkeit besitzen, die Kontrollmeerschweinchen sicher zu infizieren, und daß es mir nicht gelungen ist, letztere von der mittels lebender Bacillen hervorgerufenen Infektion zu retten.

Ich habe indes meinerseits geglaubt, das Studium des Gegenstandes fortsetzen zu sollen, denn ich denke, daß zwischen der Inokulation mit 2 Tage lang ausgesetzten und den nicht ausgesetzten Bacillen noch weitere Uebergangsversuche auszuführen sind, und daß wenige Oesen abgetöteter (was auch für den Milzbrand gelten kann) oder abgeschwächter Keime, nach dem, was aus den neueren Studien über die Immunisierung der Tiere hervorgeht, ungenügend sind, eine feste Immunität hervorzurufen.

In der Immunisierung mit dem Diphtheritisgift hat man tatsächlich gesehen, daß, *ceteris paribus*, je größer die Menge des in den Organismus eingeführten Toxins ist, um so höher auch die antitoxische Wirkung des Serums ist. Die toxischen Proteine sind freilich etwas ganz anderes, aber sie bieten heute ein noch weites Feld zu Untersuchungen für die Zukunft.

Neapel, 30. Juni 1906.

Literatur.

- 1) Högyes, Lyssa, in Nothnagels Spez. Pathologie. 1887.
- 2) Arloing, Compt. rend. Acad. d. Sciences. 1895.
- 3) Pansini, Rivista d'Igiene. 1889.
- 4) Pourquier, Compt. rend. Acad. d. Sciences. 1887.
- 5) Koch, Congrès de Berlin. 1890.
- 6) Migneco, Ann. d'Igiene sperim. 1895.
- 7) Maffucci, Centralbl. f. allg. Pathol. 1890.
- 8) Straus e Gamaleia, Arch. de méd. expér. T. III. 1891.
- 9) Maragliano, Berl. klin. Wochenschr. 1899.
- 10) Krompecher, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900.
- 11) Sternberg, Centralbl. f. allg. Pathol. 1902.
- 12) Engelhard, Zeitschr. f. Hygiene. 1902.
- 13) Auclair, Thèse de Paris. 1897. — Revue de la T. 1898.
- 14) de Giaxa, Ann. d'Igiene sperim. 1900.
- 15) Cantacuzene, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1905.
- 16) Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1898.
- 17) Levy, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. 1903.

Nachdruck verboten.

Bemerkungen über die Pasteursche Methode der Schutzimpfungen gegen Tollwut.

[Aus dem hygienischen Institute der Jagellonischen Universität und aus der Privatanstalt für Schutzimpfungen gegen Tollwut des Herrn Prof. Bujwid in Krakau.]

Zweite Mitteilung.

Von Dr. R. Nitsch, Assistenten am hygienischen Institute.

(Schluß.)

Zur Erklärung der obigen Tabellen sei bemerkt, daß in der 3. Rubrik durch die Bezeichnung m. oder w. angegeben wurde, ob die verstorbene Person zum männlichen oder weiblichen Geschlecht gehörte. In der 5. Rubrik ist durch die Bezeichnung A, B, C angezeigt, ob beim beißen den Tier die Wut durch Probeimpfung erkannt war (A) oder durch die Autopsie (B) oder endlich, ob keine Diagnose gestellt werden konnte (C). In den letzten Rubriken sind oft Ziffern mit Sternen (*) versehen. Der Stern bedeutet, daß die Zahl nicht ganz genau ist. Es ist nämlich das Sterbedatum nicht immer genau angegeben; dann wurde immer der mittlere Wert bestimmt und die Zahl mit einem Stern markiert. Wenn es also z. B. heißt: „er starb im März“, so betrachtete ich den 15. März als das Sterbedatum; wenn es heißt: „er starb in 6 Wochen nach dem Bisse“, so wurde der 42. Tag (mit einem Stern) angegeben u. s. w.

In der Tabelle III sind die Sterbefälle der Krakauer Anstalt gesammelt. Es sei bemerkt, daß man dort im Jahre 1905 viel energischer impfte als früher. Wahrscheinlich deshalb sind auch keine späteren Todesfälle vorgekommen.

Um die Uebersicht und den Vergleich zu erleichtern, ist die Tabelle V konstruiert worden, wo die Sterbefälle nach verschiedenen Zeiträumen nach dem Bisse geordnet sind:

Tabelle V.

In welcher Anstalt behandelt	Gestorben nach dem Bisse in ... Tagen							Zusammen	Bemerkungen
	bis 25	26—30	31—35	36—40	41—50	51—60	über 60		
Paris	6	10	3	5	11	6	12	53	Siehe Tab. I. No. 25, 48 u. 50 konnten nicht berücksichtigt werden
Warschau	5	9	6	4	6	2	14	46	Siehe Tab. II. No. 21 u. 35 konnten nicht berücksichtigt werden
Krakau	3	9	7	1	4	4	13	41	S. Tab. III. No. 12 sollte eigentlich nicht mitgezählt werden
Zusammen	14	28	16	10	21	12	39	140	
Nichtbehandelte	6	4	7	5	21	8	49	100	Tabelle IV
In % ausgedrückt:									
Behandelte	10 %	20 %	11,43 %	7,14 %	15 %	8,57 %	27,86 %		
Nichtbehandelte	6 %	4 %	7 %	5 %	21 %	8 %	49 %		

Aus dieser Tabelle sieht man, daß von den trotz Behandlung Verstorbenen verhältnismäßig viel mehr in kurzer Zeit nach dem Bisse zu Grunde gehen, als von denen, welche gar nicht behandelt wurden. Bis zum 30. Tage nach dem Bisse starben von den Behandelten 30 Proz., von den Nichtbehandelten nur 10 Proz. Dagegen sterben nach dem 40. Tage nach dem Bisse von den Behandelten nur 51 Proz.; von den Nichtbehandelten aber 78 Proz. Bis zum 40. Tage nach dem Bisse tritt beständig diese Erscheinung des früheren Todes bei den Behandelten hervor. Erst vom 41. Tage an sehen wir ein umgekehrtes Verhältnis, welches jedoch erst nach 2 Monaten nach dem Bisse ganz ausdrücklich wird. Nach diesem Zeitraum sterben beinahe 2mal soviel Nichtbehandelte als Behandelte. Wie schon am Anfang dieser Mitteilung bemerkt wurde, könnte diese Tatsache, bei oberflächlicher Anschauung, gegen die Pasteursche Methode ins Feld geführt werden. Wenn man jedoch die Art und Weise der Wirkung der Pasteurschen Methode in Erwägung zieht, so kann diese Tatsache leicht erklärt werden. Es sind

nämlich darin alle Autoren einig, welche jemals mit Präventivimpfungen längere Zeit beschäftigt waren, und auch Pasteur selbst wies darauf hin, daß seine Methode nur in diesen Fällen Heilung bringen kann, in welchen die Wut relativ spät nach dem Bisse ausbricht. Alle die Fälle dagegen, wo die Symptome der Krankheit schon in den ersten 2 bis 5 Wochen nach dem Bisse zum Vorschein kommen, haben nur wenig Aussicht auf Rettung. Diese Tatsache konnte auch öfters im Krakauer Institute bemerkt werden. Daß man die Wirkungsweise der Pasteurschen Methode immer so verstanden hat, ist auch dadurch bewiesen, daß beinahe alle Anstalten nur diese Todesfälle zur Statistik ihrer Sterblichkeit mitzählen, wo die ersten Symptome der Krankheit frühestens 2 Wochen nach Beendigung der Kur auftreten.

Weil also die Pasteursche Methode in Fällen späten Wutausbruches gewöhnlich Heilung bringt, bleiben also von den Behandelten nur wenige, welche noch spät nach dem Bisse sterben. Deshalb sieht man solche Personen — auch in Prozenten berechnet — viel weniger als Nichtbehandelte, von welchen doch beinahe die Hälfte später als 2 Monate nach dem Bisse sterben (Tab. V).

Wegen der heilsamen Wirkung der Pasteurschen Methode in Fällen mit langer Inkubation müssen natürlich bei den Behandelten Todesfälle vorwiegend in den ersten Wochen nach dem Bisse vorkommen und dieses zeigt uns auch ausdrücklich die Tabelle V. Ich möchte sogar sagen, daß bei der Pasteurschen Methode späte Todesfälle gar nicht vorkommen sollten, nur Fälle in den ersten 2—5 Wochen nach dem Bisse.

Dieses wäre also die Erklärung dieser augenscheinlich so beunruhigenden Erscheinung.

Es mögen noch die ersten 4 Tabellen bei den Behandelten und Nichtbehandelten verglichen werden, was das Alter, Geschlecht, Art der Verwundung etc. anbelangt.

Die Resultate zeigt die Tabelle VI.

Tabelle VI.

Anstalt in	Männer	Frauen	Jahre		Lokalisation des Bisses				Biß		Die Wunde wurde genügend kauterisiert in Fällen	Kamen zur Behandlung in ... Tagen		
			bis 15	über 15	Kopf	Hände	Füße	Rumpf	am nackten Körper	durch den Anzug		0—3	4—10	nach 10
											Maximum			
Paris	44	12	21	33	22	28	6	.	48	5	6	33	15	6
Warschau	35	13	25	23	25	20	3	.	43	2	4	32	12	3
Krakau	21	19	23	18	13	25	3	.	40	.	1(?)	22	13	6
Zusammen	100	44	69	74	60	73	12	.	131	7	11(?)	87	40	15
Nichtbehandelte	67	32	38	48	30	50	9	1	64	1	2			

Die Summen in einzelnen Rubriken dieser Tabelle sind gewöhnlich etwas kleiner als die Summe der überhaupt Gestorbenen (in den 4 ersten Tabellen), und zwar deshalb, weil ziemlich oft manche Einzelheiten in den Krankengeschichten nicht gefunden werden konnten. So war z. B. manchmal das Geschlecht, Alter, Lokalisation des Bisses etc. nicht angegeben.

Die obigen Ergebnisse vergleichend, sehen wir, daß mehr wie 2mal soviel Männer als Frauen an Wut starben und zwar sowohl unter den Behandelten wie unter den Nichtbehandelten. Trotzdem kann den Frauen nicht eine höhere Immunität gegen die Wut zugemutet werden, weil auch mehr wie 2mal so oft Männer als Frauen gebissen werden. Das zeigen die Statistiken der Anstalten in Krakau und Warschau: So wurden z. B. in den Jahren 1898—1904 in Warschau 4958 Männer und nur 2449 Frauen geimpft. In den Statistiken der Pariser Anstalt ist leider niemals weder das Geschlecht noch das Alter der Geimpften angegeben.

Wenn wir weiter untersuchen, ob das Geschlecht auf die Inkubationsdauer der Krankheit, also auch auf den Zeitraum, welcher zwischen dem Bisse und dem Tode der betreffenden Personen vergeht, nicht von Einfluß ist, so finden wir, daß von den Geimpften im Mittel starben:

Männer nach 71 Tagen und

Frauen „ 58 „ nach dem Bisse.

Von den Nichtgeimpften wieder starben im Mittel:

Männer nach 98 Tagen und

Frauen „ 82 „ nach dem Bisse¹⁾.

Es ist also das Geschlecht unleugbar von Einfluß in dem Sinne, daß Personen weiblichen Geschlechts im Mittel um etwa 2 Wochen früher nach dem Bisse zu Grunde gehen als Personen männlichen Geschlechts.

Auch tritt in dieser Zusammenstellung wieder diese düstere Tatsache ausdrücklich hervor, daß geimpfte Personen im Mittel um 25½ Tage früher an den Folgen des Bisses sterben als nichtgeimpfte.

Dann sehen wir, daß die Zahl der Verstorbenen, welche älter waren als 15 Jahre, nur um weniges die Zahl der verstorbenen Kinder bis zu 15 Jahren übertrifft. Diese Tatsache kann auch durch die verhältnismäßig viel höhere Zahl der gebissenen Kinder erklärt werden und auch dadurch, daß die Kinder viel öfter am Kopfe gebissen werden als Erwachsene, was noch weiter unten gezeigt sein soll.

Was die Lokalisation des Bisses anbelangt, sehen wir auch etwa gleiches Verhältnis zwischen den Behandelten und den Nichtbehandelten. In beiden Kategorien waren am meisten Verstorbene in die Hände gebissen, dann am Kopfe. Die Zahl der Verstorbenen, welche an Füßen gebissen waren, ist sehr gering, und von den am Rumpfe Gebissenen starb nur eine Person unter den Nichtgeimpften. Daraus sehen wir, mit bisheriger Erfahrung im Einklang, daß die Bisse an den Füßen und am Rumpfe überhaupt nicht gefährlich sind, wahrscheinlich deshalb, weil sie gewöhnlich durch den Anzug treffen. Von den an den Händen Gebissenen starben mehr als von den am Kopfe Verletzten; nicht deshalb, als ob die Kopfverletzungen weniger gefährlich wären, aber deshalb, weil viel öfter die Hände gebissen werden als der Kopf.

Was die Zusammenstellung der Verletzungen nach der Lokalisation anbetrifft, so sei bemerkt, daß bei mehrfachen Wunden der Fall immer zur Kategorie der gewöhnlich gefährlicheren Bisse gezählt wurde. War z. B. jemand am Kopf und an den Händen verletzt, so wurde er der Kategorie der Kopfbisse eingereiht etc.

1) Diese Resultate sind natürlich durch Addition der Sterbedaten für jedes Geschlecht (Tabelle I—IV) und durch Division der erhaltenen Zahl durch die Zahl der Verstorbenen zu erhalten.

Wenn wir noch die 4 ersten Tabellen nicht nur in Bezug auf das Alter der Verstorbenen, sondern auch auf die Lokalisation ihrer Wunden vergleichen, so finden wir, daß auf 60 Kopfbisse bei behandelten Personen (Tab. VI) kamen:

41 Kinder bis zu 15 Jahren und nur
18 Erwachsene (vom 16. Lebensjahre an)

59 (das Alter einer im Gesicht gebissenen Person
ist nicht angegeben, Tab. I, 55)

und auf 30 Kopfbisse bei nichtbehandelten Personen (Tab. VI):

19 Kinder bis zu 15 Jahren und nur
7 Erwachsene (vom 16. Lebensjahre an)

26 (bei 4 am Kopfe gebissenen Personen war das
Alter nicht angegeben, Tab. IV, 38, 63, 77, 97).

Auch darin sehen wir also wieder eine Uebereinstimmung der Resultate zwischen den behandelten und nichtbehandelten Personen: In beiden Kategorien gehören zu den am Kopfe Gebissenen mehr wie 2mal soviel Kinder als Erwachsene.

Wenn wir weiter bei den Verstorbenen berücksichtigen, ob sie am nackten Körper oder durch den Anzug gebissen waren, so sehen wir, daß ganz außerordentlich mehr der ersten Kategorie angehören, sowohl bei den Geimpften wie bei den Nichtgeimpften. Daraus folgt, daß die Bisse durch den Anzug im allgemeinen wenig gefährlich sind. Das sieht man sehr ausdrücklich bei den Nichtbehandelten und nur dadurch wird dieser Eindruck etwas abgeschwächt, daß sehr oft bei den Nichtbehandelten Angaben darüber fehlen, ob der Biß am nackten Körper oder durch den Anzug traf.

Weiter sehen wir, daß bei den Geimpften und Verstorbenen höchstens 11mal die Wunden nach dem Bisse entsprechend kauterisiert wurden. Bei den Nichtgeimpften konnte ich nur sehr selten Angaben darüber finden, ob die Wunden kauterisiert wurden. Ueberhaupt ist ein entsprechendes Kauterisieren ziemlich selten bei denen, welche zur Behandlung kommen (bei uns wenigstens); deshalb kann aus dieser geringen Zahl von höchstens 11 Kauterisierten nicht geschlossen werden, daß diesem Vorgehen eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung der Wut zukommt. Man soll es ohne Zweifel niemals versäumen — auch zahlreiche Experimente an Tieren haben seine Nützlichkeit gezeigt —, aber schließlich kann es nur als ein Hilfsmittel den Impfungen beistehen.

Weiter sehen wir, daß von den nach der Behandlung Verstorbenen doch viel mehr wie die Hälfte gleich binnen 3 Tagen nach dem Bisse zur Behandlung kamen. Daraus folgt jedoch keineswegs, daß es gleichgültig wäre, ob man sich eine Woche früher oder später zur Behandlung meldet. Nach dem Bisse ist es um jeden verlorenen Tag schade, darin sind alle Leiter der Institute einig.

Beinahe alle Behandelten starben nach Hundebissen. Nur 2 Menschen starben durch Katzen und ein Mann wurde durch eine kranke Frau (wahrscheinlich beim Coitus) gebissen (Tab. II, 18). Von den 100 Nichtbehandelten dagegen starben 7 nach Bissen von Katzen etc. 12mal ist das beißende Tier nicht angegeben worden; in 81 Fällen waren es Hunde.

Wenden wir uns jetzt der Besprechung des zweiten Punktes unserer Mitteilung zu. Beachten wir noch einmal die Zeit, welche zwischen dem Bisse und dem Tode bei den Behandelten verfloß, wie dieselbe in einer

der letzten Rubriken der Tabellen I—III angegeben ist. Wir haben schon diese Fälle besprochen, wo der Tod in kurzer Zeit nach dem Bisse eintrat und wir trachteten die relative Häufigkeit dieser Fälle zu erklären. Jetzt werden wir uns im Gegenteil mit solchen Todesfällen beschäftigen, welche sehr spät nach dem Bisse vorkamen. Wir werden dieselben ebenfalls mit ähnlichen Fällen bei Nichtbehandelten vergleichen.

Die Resultate sind in der Tabelle VII zusammengestellt worden, wobei nur solche Fälle berücksichtigt wurden, wo der Tod frühestens 100 Tage nach dem Bisse eintrat.

Tabelle VII.

Anstalt in	Es starben nach dem Bisse in ... Tagen						Zu- sammen
	100—200	201—300	301—400	401—500	501—600	601—700	
Be- handelte	Paris	4	2	.	.	1	7
	Warschau	4	1	1	.	.	6
	Krakau	2	1	1	1	.	5
Zusammen	10	4	2	1	.	1	18
Nichtbehandelte	22	5	1	.	2	.	30

Aus dieser Tabelle sehen wir, daß die Zahl der nach so langer Zeit nach dem Bisse Verstorbenen bei den Behandelten nur 12,5 Proz. ausmacht (18 auf 145 Gestorbene), bei den Nichtbehandelten aber 30 Proz. Daraus folgt, daß erstens (wie schon oben auseinandergesetzt wurde) die Pasteursche Methode in Fällen mit langer Inkubation oft lebensrettend wirkt; zweitens, dieselbe Methode in Fällen, welche einen ungünstigen Ausgang nehmen, gewöhnlich auch die Inkubationsdauer nicht verlängert. Diese zweite Folgerung soll eben jetzt ausführlicher besprochen werden.

Den Fachleuten ist bekannt, daß aber eine entgegengesetzte Meinung auch ihre Anhänger hat. Man liest manchmal darüber in den Berichten und man kann sich wirklich manchmal des Eindrucks nicht erwehren, daß doch hie und da die Impfungen, wenn auch nicht vom Tode gerettet, ihn doch wenigstens hinausgeschoben haben. Beim Durchsehen der 3 ersten Tabellen könnte man so etwas von manchem Falle vermuten. Ich persönlich habe nur einmal diesen Eindruck gehabt. Dieser Fall ist in Tabelle III, 34 notiert. Ein junges Mädchen, in die Hand gebissen und 10 Tage geimpft, starb an Wut erst 10 Monate später nach 5-tägiger Krankheit. Auch Högyes zitiert ähnliche Fälle.

In Tabelle IV sehen wir jedoch, daß sogar nach einem Bisse ins Gesicht eine nichtgeimpfte Person erst nach 584 Tagen starb (No. 67); daß weiter No. 36, obwohl in die Hand gebissen, erst nach 251 Tagen einging; No. 78, ebenfalls in die Hand gebissen, erst nach 241 Tagen starb und No. 87 erst nach 278 Tagen. Von allen diesen Personen ist nur von No. 78 bekannt, daß die Wunde entsprechend kauterisiert wurde (obwohl auch erst nach 2 Stunden). Wenn man von solchen Fällen bei nichtgeimpften Personen liest, so verliert man den Glauben an eine Verlängerung der Inkubationszeit durch die Schutzimpfungen beim Menschen. Am ausdrücklichsten spricht gegen diese Meinung die

Tatsache, daß verhältnismäßig viel mehr ($2\frac{1}{2}$ mal mehr) Nichtgeimpfte mit langer Inkubationszeit sterben als Geimpfte.

Natürlich kann jedoch beim heutigen Stande der Wissenschaft nicht sicher behauptet werden, daß die Impfungen beim Menschen niemals die Inkubationszeit verlängern. Es ist möglich, daß dieses manchmal zutrifft; jedenfalls sind solche Fälle sehr selten, so daß sie beinahe jeden praktischen Wert verlieren. Wenn auf mehr wie 24000 Geimpfte (das ist die Zahl der in den 3 Anstalten, wie in den Tabellen I, II und III notiert wurde, Behandelten) nur 18 Menschen später wie 100 Tage nach dem Bisse starben, so müssen doch solche Fälle als sehr selten betrachtet werden. Und wenn wir außerdem noch erfahren, daß von 100 an Wut verstorbenen und nichtgeimpften Personen 30 solche waren, welche später wie 100 Tage nach dem Bisse zu Grunde gingen, so wird unser Glauben an die Möglichkeit der Verlängerung der Inkubationszeit durch die Schutzimpfungen beim Menschen beinahe gleich Null. Bei Tieren dagegen kann die Möglichkeit so einer Einwirkung der Schutzimpfungen nicht in Abrede gestellt werden.

Von den 18 Behandelten und so spät Verstorbenen scheint nur einer genügend kauterisiert worden zu sein (Tabelle III, 15). Von den 30 Nichtbehandelten und so spät Verstorbenen ist dies auch nur von einem bekannt (Tabelle IV, 78). Es wurde darauf die Aufmerksamkeit gelenkt, weil eine gründliche Kauterisation allein schon die Inkubationszeit zu verlängern scheint.

Also schließlich: Man kann nicht beweisen, daß die Schutzimpfungen manchmal die Inkubationszeit der Wut beim Menschen zu verlängern im stande wären. Es sprechen sogar die bisherigen Erfahrungen direkt gegen diese Behauptung.

Besprechen wir jetzt die Statistik Bauers und vergleichen wir dieselbe mit unseren Resultaten. Im Jahre 1886 publizierte Bauer mehr wie 500 Todesfälle an Wut bei nichtbehandelten Menschen¹⁾. Es handelte sich bei ihm hauptsächlich um die Bestimmung der Inkubationsdauer dieser Krankheit und um die Entscheidung, inwiefern darauf das Alter, Geschlecht, Lokalisation der Wunde etc. von Einfluß sind.

Was das Geschlecht anbelangt, konstatierte Bauer an 375 Fällen, daß die Inkubation bei Männern im Mittel 80 Tage dauerte, bei Frauen aber nur 65 Tage. Im Mittel erkrankten also die Frauen um 15 Tage früher als die Männer. Bauer spricht dieser Tatsache keine größere Bedeutung zu, nur bemerkt er, daß dieselbe vielleicht durch eine höhere Immunität der Männer zu erklären wäre. Aus unserer Statistik folgt, daß die Inkubationsdauer bei Männern ebenfalls länger ist als bei Frauen, nämlich bei Nichtbehandelten im Mittel um 16 Tage, also beinahe genau so wie bei Bauer, bei Behandelten aber nur um 13 Tage. Die Resultate stimmen also vollkommen überein und daraus kann wohl geschlossen werden, daß die Inkubationsdauer der Wut bei Personen männlichen Geschlechts um etwa 2 Wochen länger ist als beim weiblichen Geschlecht. Es ist schwer zu beantworten, ob man deshalb auch behaupten darf, daß das männliche Geschlecht eine höhere Immunität gegen Wut aufweist als das weibliche.

1) Bauer, Philipp, Ueber die Inkubationsdauer der Wutkrankheit beim Menschen. (Münch. med. Wochenschr. 1886. No. 36—39.)

Von diesen 375 Verstorbenen (bei Bauer) waren 288 männlichen und nur 87 weiblichen Geschlechts. Also auch hier stimmen die Resultate mit unseren überein — nur ist der Unterschied bedeutend höher.

Weiter zeigte Bauer, daß die Inkubation bei Kindern bis zu 14 Jahren gegen 20 Tage kürzer dauert als bei Erwachsenen. Diese Tatsache sei aber durch die Lokalisation des Bisses zu erklären und nicht durch eine größere Empfänglichkeit des kindlichen Organismus der Wut gegenüber. Die Kinder werden nämlich viel öfter am Kopfe gebissen als Erwachsene. Dieselbe Erscheinung tritt auch in unserer Statistik hervor und man muß gestehen, daß diese Lokalisation der Wunden bei Kindern zur Erklärung der kürzeren Inkubation bei denselben ausreicht.

Auch beim weiteren Vergleiche der Bauerschen Statistik mit der unsrigen zeigt sich eine ziemlich genaue Uebereinstimmung. Bei diesem Vergleiche wurden die bei Bauer zitierten Wolfsbisse nicht berücksichtigt, wie auch die „zweifelhaften Fälle“ Bauers und auch diejenigen, wo die Wut später wie 2 Jahre nach dem Bisse auftrat, schließlich auch diejenigen nicht, wo die Krankheit schneller wie in 10 Tagen nach dem Bisse zum Vorschein kam. Es ist heutzutage nicht möglich, die Krankheit als Wut zu betrachten, welche schon in einigen Stunden oder in 1—9 Tagen nach dem Bisse — wenn auch ins Gesicht — ausbricht. Diese Fälle müssen auch als zweifelhaft betrachtet werden, in welchen die Krankheit später wie 2 Jahre nach dem Bisse zum Vorschein kam. Nach Eliminierung aller dieser Fälle bleiben schließlich bei Bauer 447 für unsere Zwecke verwertbare Todesfälle an Wut. Von diesen starben nach dem Bisse in

12—25 Tagen	33 Personen d. i.	7,38 Proz.
26—30	27 „ „ „	6,04 „
31—35	35 „ „ „	7,83 „
36—40	35 „ „ „	7,83 „
41—50	71 „ „ „	15,88 „
51—60	40 „ „ „	8,95 „
über 60	206 „ „ „	46,09 „

447 Personen d. i. 100,00 Proz.

Wir sehen also, daß auch bei Bauer von den Nichtbehandelten bis zum 30. Tage nach dem Bisse nur 13,42 Proz. starben; nach 60 Tagen nach dem Bisse aber über 46 Proz.; also wieder ein umgekehrtes Verhältnis wie bei Behandelten.

Später wie 100 Tage nach dem Bisse starben bei Bauer von diesen 447 Personen nur 86 d. i. 19,24 Proz. Dieses ist also eine bedeutend geringere Zahl als in unserer Statistik (Tabelle VII), wo solcher Personen 30 Proz. gestorben sind. Aber auch diese 19 Proz. sind doch noch eine höhere Zahl als bei den behandelten Personen, wo wir ja nur 12,5 Proz. gefunden haben. Deshalb kann man auch behaupten — wie dieses schon oben besprochen wurde —, daß die Schutzimpfungen die Inkubationsdauer bei den Verstorbenen im allgemeinen nicht verlängern.

Die Resultate unserer Mitteilung zusammenfassend können wir endlich sagen:

1) Wie es schon öfters ohne jeden Zweifel erwiesen wurde, verringert die Pasteursche Methode sehr bedeutend das Prozentverhältnis der Sterblichkeit bei gebissenen Menschen. Auf Grund von zahlreichen Statistiken kann nämlich angenommen werden, daß ohne Behandlung mit dieser Methode über 10 Proz. der Gebissenen und vielleicht auch mehr zu Grunde gehen. Dagegen sterben nach Behandlung mit der Pasteurschen Methode nur etwa 1 Proz. Wenn wir weiter der Entwicklung dieser Methode seit Anfang nachfolgen, so bemerken wir, daß Schritt für Schritt mit Vervollkommnung derselben, d. i. mit Anwendung energischerer Impfungen, auch die Resultate immer besser wurden. Beispiele aus Anstalten in Paris, Odessa, Warschau, Turin wurden im I. Teile dieser Mitteilung angegeben.

Wenn man diese heilsame Wirkung der Pasteurschen Methode berücksichtigt, so wird man dieselbe nicht bekämpfen oder gar verwerfen, weil

2) nicht bezweifelt werden kann, daß bei den Geimpften der Tod an Wut verhältnismäßig viel öfter früher nach dem Bisse eintritt als bei Nichtgeimpften. Im Gegenteil sehen wir eine lange Inkubation der Wut viel öfter bei Nichtbehandelten als bei Behandelten. Diese beiden Erscheinungen sind durch spätes Auftreten der Immunität nach Anwendung der Pasteurschen Methode zu erklären. Es ist heutzutage unmöglich, sicher zu entscheiden, ob die Schutzimpfungen nicht manchmal den tödlichen Ausgang beschleunigen, also vielleicht auch in sehr seltenen Fällen schädlich wirken. Diese wichtige Angelegenheit wird in der dritten Mitteilung genauer besprochen.

3) Ein Einfluß der Pasteurschen Methode im Sinne einer Verlängerung der Inkubationsdauer der Krankheit in manchen Fällen läßt sich nicht beweisen. Wenn so eine Wirkung überhaupt möglich ist, so kommt sie jedoch nur äußerst selten vor, und hat deshalb gar keine praktische Bedeutung.

4) Bei Personen männlichen Geschlechts, welche an Wut sterben, dauert die Inkubationszeit dieser Krankheit — sowohl bei Behandelten als bei Nichtbehandelten — im Mittel um etwa 15 Tage länger als beim weiblichen Geschlecht. Daraus kann vielleicht eine höhere Immunität des männlichen Geschlechts gegen Wut angenommen werden. Dagegen werden gebissen und sterben an Wut mehr wie 2mal soviel Personen männlichen als weiblichen Geschlechts.

Inhalt.

- Bongiovanni, Alessandro**, Die Bedeutung der Hanfrösetgruben für die Verbreitung der Malaria. (Schluß), p. 702.
- Bosc, F. J.**, Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires). IV. La Syphilis. (Schluß), p. 705.
- Clerc, W.**, Notes sur les cestodes d'oiseaux de l'Oural. II, p. 713.
- De Waele, H.**, Etude sur l'immunité conférée par la méthode des sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants. (Schluß), p. 760.
- Di Donna, A.**, Untersuchungen über die Immunisierung mit durch das Sonnenlicht abgetöteten oder abgeschwächten Milzbrand- und Tuberkelbacillen. (Schluß), p. 771.
- Fuhrmann, O.**, Die Hymenolepisarten der Vögel. (Schluß), p. 730.
- Grasiani, Alberto**, Einfluß der umgebenden Temperatur und des kalten Bades auf die Hervorbringung von agglutinierender Substanz bei den für den Typhus immunisierten Tieren. (Schluß), p. 755.
- Nitsch, R.**, Bemerkungen über die Pasteursche Methode der Schutzimpfungen gegen Tollwut. (Schluß), p. 775.
- Säpfe, Karl**, Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. (Schluß), p. 688.
- Wund, Martin**, Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterien species. (Schluß), p. 673.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde“ richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einreichung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Inhaltsverzeichnis.

I. Verzeichnis der in Band XLII enthaltenen Arbeiten.

- Aekermann, D. u. Mey, P.**, Untersuchung eines Eiweißfäulnisgemisches nach neuen Methoden. 629
- Aujeszký, A.**, Experimentelle Untersuchungen mit dem bei 37° gezüchteten Fischtuberkelbacillus Dubard. 397
- Axamit, Oscar**, Bakterienextrakt und Komplementablenkung. 349. 450
- Babes, V.**, Ein 21 Jahre alter Fall von Trichinose mit lebenden Trichinen. 541. 616
- Ball, Oscar u. Well, Edmund**, Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte. 51. 139. 241. 335. 437. 546
- Ballner, Franz**, Untersuchungen über die Aggressivwirkung des Bacillus pneumoniae Friedländer. 247. 341. 443
- Bandl, Ivo**, Ueber eine Prioritätsfrage in Bezug auf Aggressive und aggressive Vaccina. 448
- Benni, Witold** siehe **Karwacki, Leon**.
- Blumenthal, Franz** siehe **Levy, E.**
- Bongiovanni, Alessandro** siehe **Tizzoni, Guido**.
- , Die Bedeutung der Hanfrösetgruben für die Verbreitung der Malaria. 605. 702
- Bosc, F. J.**, Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires). 4^e mémoire. La Syphilis. 30. 114. 215. 314. 423. 509. 613. 705
- Botteri, Albert** siehe **Landsteiner, Karl**.
- Breini, Anton, Kinghorn, Allan and Todd, John L.**, Attempts to transmit spirochaetes by the bites of Cimex lectularius. 537
- Byloff, Karl**, Ueber eine pestähnliche Erkrankung der Meerschweinchen. 5
- Cardamatis, J. u. Diamesis, L.**, Die letzte Malariaepidemie in Attika und Böotien. 527
- Carini, A.**, Beitrag zur Kenntnis der Filtrierbarkeit des Vaccinevirus. 325
- Clerc, W.**, Notes sur les cestodes d'oiseaux de l'Oural. 433. 532
- , Notes sur les cestodes d'oiseaux de l'Oural. II. 713
- Diamesis, L.** siehe **Cardamatis, J.**
- Diesing**, Die Gewinnung von Lymphe in den Tropen. 658
- Di Donna, A.**, Untersuchungen über die Immunisierung mit durch das Sonnenlicht abgetöteten oder abgeschwächten Milzbrand- und Tuberkelbacillen. 642. 771
- v. Eisler, M. und Porges, O.**, Ueber die Differenzierung der Kapselbakterien mit Hilfe agglutinierender und präzipitierender Immunsera. 660
- Fontana, Arturo** siehe **Volpino, Guido**.
- Forest, M.**, Beitrag zur Morphologie der Spirochaete pallida (Treponema pallidum Schaudinn). 608
- Fuhrmann, O.**, Die Hymenolepisarten der Vögel. 620. 730
- Galli-Valerio, Bruno, Michele Stossich** und seine helminthologischen Arbeiten. 47
- , Recherches expérimentales sur la rage des rats avec observations sur la rage du surmulot et du campagnol. 2^e mémoire. 203. 297
- Ghon, A. und Mucha, V.**, Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. V. Zur Aetiologie der perinephritischen Abscesse. 406. 495
- Goebel, W.**, Ueber die desinfizierenden Eigenschaften Lugolscher Jodlösungen. 86. 176
- Graziani, Alberto**, Einfluß der umgebenden Temperatur und des kalten Bades auf die Hervorbringung von agglutinierender Substanz bei den für den Typhus immunisierten Tieren. 633. 755
- Hammerl, Hans**, Studien über die Morphologie des Vibrio cholerae asiaticae. 1. 384
- Huntentüller, O.**, Immunisierung gegen Hühnercholera mit Aggressinen und Bakterienaufschwemmungen. 170
- Karwacki, Leon u. Benni, Witold**, Ueber die quantitativen Verhältnisse bei der Agglutination der Tuberkelbacillen. 252. 345
- Kayser, Heinrich**, Zur Frühdiagnose und Bakteriologie des Typhus sowie Paratyphus. 185
- Kinghorn, Allan** siehe **Breini, Anton**.
- Királyfi, Géza**, Ueber den Wert der Malachitgrünährböden zur Differenzierung der Typhus- und Colibacillen. 276. 371
- Kister, Kasuistische Mitteilungen** zur Frage der Rattenpestdiagnose. (Schluß.) 91
- Klimentko, W. N.**, Bacillus flavo-aurantiacus sporogenes (nov. spec.) aus dem „antisyphilitischen Serum de Lisle“. 221
- Kossel, H.**, Kritik der Dammann-Müsemerschen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Tiere. 401. 489

- Krienitz, W., Ueber morphologische Veränderungen an Spirochäten. 43
- Lagriffoul siehe Rodet, A.
- Landsteiner, Karl u. Stanković, Radenko, Ueber die Bindung von Komplement durch suspendierte und kolloid gelöste Substanzen. 353
- u. Botteri, Albert, Ueber Verbindungen von Tetanustoxin mit Lipoiden. 562
- Langowoy, N., Beobachtungen über die Wirkung der Scharlach-Streptokokken-vaccine. 362. 463
- Levy, E., Blumenthal, Franz, Marxer, A., Abtötung und Abschwächung von Mikroorganismen durch chemisch indifferente Körper. 265
- v. Löte, Joseph, Ist das Wutvirus auf Frösche übertragbar? 25
- Lüdke, H., Beiträge zur Kenntnis der Häm-agglutinine. 69. 150. 255
- , Ueber die Hämolyse durch Galle und die Gewinnung von die Gallen-hämolyse hemmendem Serum. 455. 552
- Macfadyen, Allan, Ueber ein Anticholera-serum. 365
- Mallannah, Ueber therapeutische Versuche mit einem Pestimpfstoff bei Versuchstieren. 471. 567
- Manwaring, Wilfred H., Auxilytic Serum. 75
- Markl, Beitrag zur Kenntnis und Differenzierung choleraähnlicher Vibrien. 380
- Marxer, A. siehe Levy, E.
- Mey, F. siehe Ackermann, D.
- Mucha, V. siehe Ghon, A.
- Nedrigallow, W., Zur Frage über die spezifische Natur des Scharlachstreptococcus. 13. 102
- Nitsch, R., Bemerkungen über die Pasteurische Methode der Schutzimpfungen gegen Tollwut. 647. 775
- Pettersson, Alfred, Die Rolle der Leukocyten im Kampfe des Tierorganismus gegen die Infektion. 56
- Porges, O. siehe v. Eisler, M.
- Prieolo, Antoine, Le trypanosome de la souris. 231
- Rodet, A. et Lagriffoul, Infection typhique expérimentale et sérum antityphique. Sérum antiinfectieuse et sérum antitoxique. 356
- Rodhain, J., Filaire infectant le sang chez l'Agama Colonorum dans l'Ubangi. 545
- Saito, S., Ueber den Eiinhalt des Distonium spathulatum und die morphologische Beschaffenheit seines Embryos. 133
- Saling, Theodor, Zur Kritik der Spirochaete pallida Schaud. 38. 120
- Saul, E., Untersuchungen zur Aetiologie der Tumoren. 518
- Schöppler, Hermann, Kiefhabers Seuchengeschichte der Stadt Nürnberg im 18. Jahrhundert. 394. 672
- Shibayama, G., Zur Agglutinoidfrage. 64.
- Siegel, J., Zur Kritik der bisherigen Cytorrhysesarbeiten. 128. 225. 321. 480
- Speck, A., Ueber einen Fall durch den Bac. pneumoniae Friedländer hervorgerufener abscedierender Orchitis und Epididymitis. 596
- Stamm, Johannes, Ueber die Bedeutung des von einigen pathogenen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe unter anaëroben Bedingungen produzierten Gases für die Differentialdiagnose. 590
- Stanković, Radenko s. Landsteiner, Karl.
- Stanziale, Rodolfo, Die Bakterien der Harnröhre unter normalen Verhältnissen und bei Gonorrhoe. 19. 108. 209. 309
- Stüpfle, Karl, Studien über die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. 304. 414. 503. 598. 688
- Tanaka, Keisuke, Ueber meine japanische Kedani-Krankheit. 16. 104. 235. 329
- Thien, Otto siehe Zwintz, Julius.
- Tizzoni, Guido u. Bongiovanni, Alessandro, Weiteres über die Behandlung der Wut mittels Radiumstrahlen und über den Mechanismus ihrer Wirkung. 80. 161
- Todd, John L. siehe Breinl, Anton.
- Tomarkin, E., Ueber einen Desinfektionsversuch vermittelt des Flüggeschen Formaldehydapparates. 83. 174. 270
- Volpino, Guido u. Fontana, Arturo, Einige Voruntersuchungen über künstliche Kultivierung der Spirochaete pallida (Schaud.). 666
- De Waele, H., Etude sur l'immunité conférée par la méthode des sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants. 636. 760
- Weil, Edmund siehe Ball, Oscar.
- Weleminsky, F., Ueber Züchtung von Mikroorganismen in strömenden Nährböden. 280. 376
- Wersilowa, Marie, Zur Lehre der hereditären Syphilis. 513
- van Westenrijk, N., Ueber die bipolare Färbung der Pestmikroben. 181. 283
- Woolley, Paul G., Bacterium pneumoniae simile (nov. var.). 589
- Wund, Martin, Feststellung der Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenkeimung und Sporenbildung einer Reihe in Luft ihren ganzen Entwicklungsgang durchführender, sporenbildender Bakterien species. 97. 193. 289. 385. 481. 577. 673
- Zelikow, J., Quantitative Bestimmung der Bakterialmasse durch die kolorimetrische Methode. 570. 669

Zlatogoroff, S. J., Ueber die Anwendung
des Streptokokkenimpfstoffes bei Schar-
lach. 77. 156

Zwintz, Julius u. Thien, Otto, Ueber einen
neuen elektrisch heizbaren Objektisch
für Mikroskope. 179

II. Namen- und Sachverzeichnis.

Abcess, perinephritischer, durch anaërobe
Bacillen verursacht. 406. 495
Actinomyces Nocard, Züchtung in strö-
menden Nährböden. 378
Adsorptionsverbindungen des Tetanustoxins.
562
Affe, Uebertragungsversuche von Spiro-
chäten durch Cimex lectul. 537
Agama Colonomum, Wirt von Filaria.
545
Agglutination der Tuberkelbacillen, quan-
titative Verhältnisse. 252. 345
Agglutinine, Häm-. 69. 150. 255
Agglutininproduktion bei typhusimmuni-
sierten Tieren, Einfluß von Temperatur
und Bädern. 633. 755
Agglutinoïdfrage. 64. 144
Aggressine. 51. 139. 241. 335. 437. 546
— zur Immunisierung gegen Hühner-
cholera. 170
—, Prioritätsfrage. 448
Aggressinwirkung des Bacillus pneumoniae
Friedländer. 247. 341. 443
Aggressivität, Bakterien-. 51. 139. 241. 335.
437. 546
Angularia beema n. gen. n. sp. Clerc bei
Schwalben. 728
Anopheles, Beziehung zur Malariaepidemie
in Griechenland. 527
Anopheleslarven tödende Toxine, Produk-
tionsbedingungen. 605. 702.
Anticholeraserum, Eigenschaften. 365
Aspergillus, Vorkommen im äußeren Ge-
hörgange. 305
Bacillus anaërober, Biologie. 408. 495
—, Morphologie. 407
—, Pathogenität. 498
— anthracis, durch Sonnenlicht abge-
schwächt, Immunisierung. 642. 771
—, Züchtung in strömenden Nährböden.
377
— coli, Differenzierung mittels Malachit-
grünnährböden. 276. 371
—, Züchtung in strömenden Nährböden.
378
— diphtheriae, dialysierbare Produkte. 638.
761
—, Züchtung in strömenden Nährböden.
378
— diphtherieähnlicher, Vorkommen in der
Harnröhre. 212. 309
— diplococcus Friedländer, Differenzierung.
663
— enteritidis sporogenes, Gasbildung. 594
—, Fischtuberkel-, Untersuchungen. 397

Bacillus flavo-aurantiacus sporogenes n. sp.
aus dem antisiphilitischen Serum de
Lisle, Morphologie und Biologie. 221
— der Fleischvergiftung, Gasbildung. 594
— mesentericus, Vorkommen im äußeren
Gehörgange. 305
— morificans bovis, Gasbildung. 594
— mycoides, Vorkommen im äußeren Ge-
hörgange. 305
— ozaenae, Differenzierung. 663
— paracoli gasof. anindolic., Gasbildung.
594
— paratyphi, Gasbildung. 594
— pestis intestinalis caviae cob. n. sp.
Byloff, Infektionsversuche. 5
— — — — —, Virulenzversuche. 8
— pneumoniae Friedländer, Aggressinwir-
kung. 247. 341. 443
— —, Ursache einer Orchitis und Epi-
didymitis. 596
— pyocyaneus, dialysierbare Produkte.
640. 762. 767
— —, Immunisierung nach der Methode
der Cellulosesäckchen. 640
— —, Züchtung in strömenden Nährböden.
378
— rhinoscleromatis, Differenzierung. 663
— subtilis, Vorkommen im äußeren Ge-
hörgange. 305
—, Züchtung in strömenden Nährböden.
378
— tuberculosis, Agglutination, quantitative
Verhältnisse. 252. 345
— — des Fisches, Untersuchungen. 397
— — der Menschen und der Tiere, Identität.
401. 489
— —, durch Sonnenlicht abgeschwächt,
Immunisierung. 642. 771
— — im Sputum, Einfluß der Desinfek-
tion. 274
— —, Züchtung in strömenden Nährböden.
379
— typhi, dialysierbare Produkte. 640. 768
— —, Differenzierung mittels Malachit-
grünnährböden. 276. 371
— —, Züchtung in strömenden Nährböden.
378
Bacterium coli-ähnliche Bakterien, Vor-
kommen in der Harnröhre. 212. 310
— —, Geschwindigkeit des Anwachsens
der Bakterienmasse. 574. 669
— —, quantitative Bestimmungen mittels
Kolorimeters. 571
— — commune, Gasbildung. 594
— — —, Vorkommen bei Otitis media.
419. 503. 598

- Bacillus lactis aërogenes*, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503
 — *pneumoniae simile* n. var., bei tropischer febriler Splenomegalie isoliert. 589
Bad, kaltes, Einfluß auf die Agglutininproduktion bei typhusimmunisierten Tieren. 633. 755
Bakterien, Abtötung und Abschwächung durch chemisch indifferente Körper. 265
 — anaërobe, Erreger eines perinephritischen Abscesses. 406. 495
 — — des Menschen, Untersuchungen. 406. 495
 — der Coli-Typhus-Gruppe, Gasbildung, differentialdiagnostische Bedeutung. 591
 —, dialysierbare Produkte. 636. 760
 — der Harnröhre, Apparat zu ihrer Untersuchung. 21
 —, Kapsel-, Differenzierung mittels agglutinierender und präzipitierender Sera. 660
 —, Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration für Sporenbildung und -keimung. 97. 193. 289. 385. 481. 579. 673
 —, Produktion von Anopheleslarven-tötenden Toxinen. 605. 702
 — der Typhus-Coli-Gruppe, differentialdiagnostische Bedeutung. 591
 —, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 304
 —, Vorkommen in Cerumenpfropfen. 305
 —, Vorkommen in der Harnröhre bei normalen Verhältnissen und Gonorrhöe. 19. 108. 209. 309
 —, Vorkommen bei Mittelohrentzündung. 304. 414. 503. 598. 688
 —, Vorkommen im normalen Ohre. 304
 —, Vorkommen in der Paukenhöhle. 306
 —, Züchtung in strömenden Nährböden. 280. 376
Bakterienaggressivität. 51. 139. 241. 335. 437. 546
Bakterienaufschwemmungen zur Immunisierung gegen Hühnercholera. 170
Bakterienextrakte. 51. 139. 241. 335. 437. 546
Bakterienextrakt, Fähigkeit der Komplementablenkung. 349. 450
Bakterienmasse, quantitative Bestimmung durch die kolorimetrische Methode. 476. 570. 669
Biuterina meropina (Krabbe) bei *Emberiza citrinella*. 721
Botaurus stellaris, Wirt von *Cyclustera Fuhrmanni*. 726
Branta leucopsis, Wirt von *Hymenolepis longivaginata*. 752
 C siehe auch unter K.
Carcinom, Parasitenbefund. 519
Cellulosesäckchen, Immunisierungsmethode. 636. 760
Cercopithecus, Uebertragungsversuche von Spirochäten. 537
Cerumenpfropfe, Gehalt an Bakterien. 305
Cestoden der Vögel des Ural. 433. 532. 713
Choanotaenia arquata n. sp. Clerc bei *Numenius arquatus*. 720
 — *borealis* (Krabbe) bei *Emberiza citrinella* und *Motacilla alba*, Anatomie. 718
 — *laevigata* (Rud.) bei *Numenius arquatus*. 719
 — *parina* (Duj.) bei Sperlingen. 719
Cholera, Hühner-, Immunisierung mit Aggressinen- und Bakterienaufschwemmungen. 170
 —, Immunisierung nach der Methode der Cellulosesäckchen. 637
Choleraähnliche Vibrionen, Differenzierung. 360
Choleraserum, Anti-, Eigenschaften. 365
Cimex lectularius, Uebertragungsversuche von Spirochäten. 537
Clinostomum africanum Stossich, Morphologie. 49
Colibacillen siehe *Bacillus coli*.
Columba, Wirt von *Hymenolepis rugosus*. 433
Corynebacterium pseudodiphtheriticum, Biologie. 693
 — —, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
 — —, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
Coscoroba coscoroba, Wirt von *Hymenolepis orthacantha*. 754
Cuculus, Wirt von *Hymenolepis intermedius*. 436
Cyclustera Fuhrmanni n. sp. Clerc bei *Botaurus stellaris*. 726
Cygnopsis cygnoides, Wirt von *Hymenolepis longicirrosa*. 751
Cytorrhysesarbeiten, Kritik. 128. 225. 321. 480
Davainea compacta n. sp. Clerc bei *Oriolus galbula*. 725
 — *crassula* (Rud.) bei der Taube. 725
Desinfektion durch Lugolsche Lösungen. 86. 176
Desinfektionsversuch mit Flüßiges Formaldehydapparat. 83. 174. 270
Differentialdiagnose von Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe durch Gasbildung. 590
Differenzierung der Kapselbakterien mittels agglutinierender und präzipitierender Sera. 660
 — von Typhus- und Colibacillen mittels Malachitgrünnährböden. 276. 371
Dilepis recepta n. sp. Clerc, Anatomie. 715
 — *macropeos* (Wedl.), Anatomie. 716
 — *unilateralis* (Rud.), Anatomie. 714
Diphtherie, Immunisierung nach der Methode der Cellulosesäckchen. 638
Diplococcus, Vorkommen in der Harnröhre. 212. 310
Distomum spathulatum, Einhalt. 133
 — —, Embryo, 137
Echinocotyle tenuis n. sp. Clerc bei *Tetanus*. 536

- Eiweißfäulnisgemisch, Untersuchung nach neuen Methoden. 629
- Emberiza citrinella, Wirt von Choanotaenia borealis und Biuterina meropina. 718. 721
- Epididymitis, abscedierende, durch Bacillus pneumoniae Friedländer verursacht. 596
- Extrakte, Bakterien-. 51. 139. 241. 335. 437. 546
- Extrakt, Bakterien-, Fähigkeit der Komplementablenkung. 349. 450
- Färbung, bipolare der Pestmikroben. 181 283
- Fäulnisgemisch, Eiweiß-, Untersuchung nach neuen Methoden. 629
- Filaria im Blute von Agama Colanorum. 545
- Filtrierbarkeit des Vaccinevirus. 325
- Fischtuberkelbacillus Dubard, Untersuchungen. 397
- Formaldehydapparat Flüggés, Desinfektionsversuch. 83. 174. 270.
- Frosch, Uebertragbarkeit des Wutvirus. 25
- Galle, hämolytische Wirkung. 455. 552
- Gallenhämolyse hemmendes Serum, Gewinnung. 455. 552
- Gas, Bildung durch Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe, differentialdiagnostische Bedeutung. 590
- Gehörgang äußerer, Vorkommen von Bakterien. 304
- Geschwülste siehe Tumoren.
- Glycerin, Abschwächung von Bakterien. 265
- Gonorrhöe, Bakteriengehalt der Harnröhre. 19. 108. 209. 309
- Hämagglutinine. 69. 150. 255
- Hämolyse durch Galle. 455. 552
- Hanfrösetegren, Bedeutung für die Malariaverbreitung. 605. 702
- Harnröhre, Bakteriengehalt bei normalen Verhältnissen und Gonorrhöe. 19. 108. 209. 309
- Harnstoff, Abschwächung von Bakterien. 265
- Hefe, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
- , Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
- Hühnercholera siehe auch Cholera, Hühner.
- Hühnercholera bacillen, Züchtung in strömenden Nährböden. 378
- Hymenolepis-Arten der Vögel. 620. 730
- — — des Ural. 433. 532
- Hymenolepis, Morphologie und Anatomie. 620. 730
- ambiguus n. sp. Clerc bei Otis tetrax. 535
- brevis n. sp. Fuhrmann bei Locustella fluviatilis. 753
- Caroli, Anatomie. 742. 743
- dentatus n. sp. Clerc bei Otis tetrax. 532
- fragilis (Krabbe), Anatomie. 747
- Hymenolepis himantopodis (Krabbe), Anatomie. 748
- intermedius n. sp. Clerc bei Cuculus cavorus und Cuculus intermedius. 436
- interruptus (Rud.), Anatomie. 745
- — n. sp. Clerc bei Muscipapa atricapilla. 435
- liguloides (Gerv.), Anatomie. 741
- longicirrosa n. sp. Fuhrmann bei Cynopsis cygnoides. 751
- longivaginata n. sp. Fuhrmann bei Branta leucopsis. 752
- medici (Stossich), Anatomie. 749
- octacantha Krabbe, Anatomie. 746
- orthacantha n. sp. Fuhrmann bei Coscoroba coscoroba. 754
- rugosus n. sp. Clerc bei Columba. 433
- simplex n. sp. Fuhrmann bei Tardona tardona. 753
- villosa Bloch bei Otis. 533
- Idiogenes grandiporus Cholodkowsky bei Otis tetrax. 724
- tapika n. sp. Clerc bei Otis tetrax. 722
- Immunisierung nach der Methode der Cellulosesäckchen. 636. 760
- mittels durch Sonnenlicht getöteter oder abgeschwächter Bakterien. 642. 771
- Infektion, Rolle der Leukocyten. 56
- Jodlösung, Lugolsche, desinfizierende Eigenschaften. 86. 176
- K siehe auch unter C.
- Kapselbakterien siehe Bakterien, Kapsel.
- Kapselstreptococcus, Biologie. 689
- Kedani-Krankheit, japanische, Aetiologie und Pathogenese. 17. 104
- —, pathologische Anatomie. 106. 235. 329
- Kedani, Milbe, Ursache der Kedani-Krankheit, Morphologie. 17
- Kohlkrebs, Parasiten. 521
- Kolloide, Bindung von Komplement. 353
- Kolorimeter zur quantitativen Bestimmung der Bakterienmasse. 476. 570. 669
- Komplement, Bindung durch suspendierte und kolloid gelöste Substanzen. 353
- Komplementablenkung durch Bakterienextrakte. 349. 450
- Krankheiten, bryocytische. 30. 114. 215. 314. 423. 509. 613. 705
- Krebs, Kohl-, Parasiten. 521
- Kukuk siehe Cuculus.
- Leukocyten, Rolle im Kampfe gegen die Infektion. 56
- Lipoide, Verbindungen mit Tetanustoxin. 562
- Locustella fluviatilis, Wirt von Hymenolepis brevis. 753
- Lympe, Gewinnung in den Tropen. 658
- Lyssa siehe auch Wut.
- Malachitgrünährböden zur Differenzierung von Typhus- und Colibacillen. 276. 371

- Malaria**, Bedeutung der Hanfröstegruben für ihre Verbreitung. 605. 702
Malariaepidemie in Attika und Böotien. 527
Maus, Feld-, Wut, experimentelle Untersuchungen. 203. 297
 —, Wirt von Trypanosomen. 231
Meerschweinchen, pestähnliche Erkrankung. 5
Micrococcus albicans, Vorkommen in der Harnröhre. 212. 214
 — **aurantiacus**, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
 — **candicans**, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
 — —, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
 — **luteus**, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
 — **pyogenes**, Biologie. 691
 — **albus**, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
 — — —, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
 — — **aureus**, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
 — — —, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
 — — **citreus**, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
 — **sulfureus**, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
Mikrokokken, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
Mikroorganismen, Abtötung und Abschwächung durch chemisch indifferente Körper. 265
 —, Züchtung in strömenden Nährböden. 280. 376
Milzbrand, Immunisierung nach der Methode der Cellulosesäckchen. 639
Mittelohrentzündung, Bakteriologie. 304. 414. 503. 598. 688
Motacilla alba, Wirt von Choanotaenia borealis. 718
Mucor, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
Muscicapa atricapilla, Wirt von Hymenolepis interruptus. 435
Nährboden, Malachitgrün-, zur Differenzierung von Typhus- und Colibacillen. 276. 371
Nährböden, strömende, Züchtung von Mikroorganismen. 280. 376
Numenius arquatus, Wirt von Choanotaenia laevigata und Choanotaenia arquata. 719
Objektivisch, elektrisch heizbarer. 179
Ohr, normales, Vorkommen von Bakterien. 304
Orchitis, abcedierende, durch Bacillus pneumoniae Friedländer verursacht. 596
Oriolus galbula, Wirt von Davainea compacta. 725
Osmose, Wirkung auf die Wuchsformen von Vibrio cholerae asiaticae. 1. 384
Otis, Wirt von Hymenolepis-Arten. 532. 533. 535
 — **tetrax**, Wirt von Idiogenes-Arten. 722
 — —, Wirt von Idiogenes grandiporus. 724
Otitis media siehe auch Mittelohrentzündung.
 — —, Bakteriologie. 304. 414. 503. 598. 688
 — —, Bedeutung der einzelnen Bakterienarten für den klinischen Verlauf. 695
Paratyphus, Frühdiagnose und Bakteriologie. 185
Passer, Wirt von Choanotaenia parina. 719
Paukenhöhle, Vorkommen von Bakterien. 306
Penicillium glaucum, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
Pest, Ratten-, Diagnose. 91
Pestähnliche Erkrankung der Meerschweinchen. 5
Pestimpfstoff, therapeutische Versuche. 471. 567
Pestmikroben, Färbung, bipolare. 181. 283
Protozoen, Beziehung zu Tumoren. 518
Radium, Wirkungsmechanismus bei der Wutbehandlung. 80. 161
Ratten, Wut, experimentelle Untersuchungen. 203. 297
Rattenpest, Diagnose. 91
Sarcina flava, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
 — —, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
 — **lutea**, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
 — **weiße**, Vorkommen im äußeren Gehörgange. 305
Sarkom, Parasitenbefund. 520
Sauerstoffkonzentration für Sporenbildung und -keimung. Kardinalpunkte. 97. 193. 289. 385. 481. 579. 673
Scharlach, Streptokokkenimpfstoff, Anwendung. 77. 156
Scharlachstreptococcus, spezifische Natur. 13. 102
Scharlach-Streptokokkenvaccine, Wirkung. 362. 463
Schwalbe, Wirt von Angularia beema. 728
Schweineseuchebacillen, Züchtung in strömenden Nährböden. 378
Sera, agglutinierende und präzipitierende zur Differenzierung von Kapselbakterien. 660
Serum, antisiphilitisches, Vorkommen des Bacillus flavo-aurantiacus sporogenes. 221
 —, Antityphus-, Wirkung. 356
 — **auxagglutinierendes**, Wesen. 77
 — **auxilytisches**, Wesen. 75
 — **Gallenhämolyse hemmendes**. 455. 552
Seuchengeschichte, Kiefhabers, der Stadt Nürnberg im 18. Jahrhundert. 394. 672

- Sonnenlicht, Tötung oder Abschwächung von Milzbrand- und Tuberkelbacillen. 642. 771
- Spirochaeta siehe auch Spirochaete und Treponema.
- duttoni, Uebertragungsversuche durch *Cimex lectularius*. 537
- obermeieri, Uebertragungsversuche durch *Cimex lectularius*. 537
- Spirochaete siehe auch Treponema.
- pallida Schaud., Kritik. 38. 120
- —, Kultivierung. 666
- —, Morphologie. 608
- — (*Treponema pallidum*), Rolle bei der Syphilis. 429. 509. 613
- —, Vorkommen bei hereditärer Syphilis. 513
- Spirochäten, morphologische Veränderungen. 43
- Splenomegalie, tropische, Isolierung eines *Bacterium pneumoniae simile*. 589
- Sporenbildung, Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration. 97. 193. 289. 385. 481. 579. 673
- Sporenkeimung, Kardinalpunkte der Sauerstoffkonzentration. 97. 193. 289. 385. 481. 579. 673
- Sputum, Einfluß der Desinfektion auf Tuberkelbacillen in demselben. 274
- Stärke, Zerlegung durch *Vibrio cholerae asiaticae*. 5
- Staphylococcus pyogenes albus, Vorkommen in der Harnröhre. 212. 214
- Staphylokokken, Vorkommen bei Otitis media. 417. 503. 598
- , Züchtung in strömenden Nährböden. 378
- Stossich, Nekrolog. 47
- Streptococcus, Kapsel-, Biologie. 689
- —, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
- lanceolatus, Biologie. 691
- —, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
- mucosus, Biologie. 603. 688
- —, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
- pyogenes, Biologie. 602
- —, Geschwindigkeit des Anwachsens der Bakterienmasse. 670
- —, quantitative Bestimmung mittels Kolorimeters. 478. 570
- —, Vorkommen bei Otitis media. 419. 503. 598
- , Scharlach-, spezifische Natur. 13. 102
- Streptococcusvaccine, quantitative Bestimmung der Bakterienmasse. 573
- Streptokokken, Vorkommen in der Harnröhre. 212. 214
- , Züchtung in strömenden Nährböden. 378
- Streptokokkenimpfstoff, Anwendung bei Scharlach. 77. 156
- Streptokokkenvaccine, Scharlach-, Wirkung. 362. 463
- Syphilis hereditäre, Spirochätenbefunde. 513
- , Histogenese. 509. 613
- , Histopathologie. 30. 114. 215. 314. 423
- , Immunisierung, Serotherapie. 708
- , Rolle des Treponema (*Spirochaete*) pallidum. 429. 509. 613
- , Vergleichung mit anderen bryocytischen oder durch Protozoen verursachten Krankheiten. 614. 705
- , Virus. 427
- Tardona tardona, Wirt von *Hymenolepis simplex*. 753
- Taube siehe auch Columba.
- , Wirt von *Davainca crassula*. 725
- Temperatur, Einfluß auf die Agglutininproduktion bei typhusimmunisierten Tieren. 633. 755
- Tetanustoxin, Verbindungen mit Lipoiden. 562
- Totanus, Wirt von *Echinocotyle tenuis*. 536
- Toxine, Anopheleslarven tötende. 605. 702
- Toxin, Tetanus-, Verbindungen mit Lipoiden. 562
- Trappe siehe Otis tetrax.
- Treponema siehe auch Spirochaeta.
- Trichinen, lebende bei alter Trichinose. 541. 616
- Trichinose, alte, mit lebenden Trichinen. 541. 616
- Trichocephaloidis birostrata n. sp. Clerc. Anatomia. 713
- Trypanosoma der Maus, Entwicklungskreis beim Fötus. 233
- — —, Morphologie. 231
- Tuberkelbacillen siehe *Bacillus tuberculosis*.
- Tuberkelbacillus, Fisch-, Untersuchungen. 397
- Tuberkulose, Immunisierung nach der Methode der Cellulosesäckchen. 640
- des Menschen und der Tiere, Kritik der Dammann-Müssemeierschen Untersuchungen. 401. 489
- Tumoren, Aetiologie. 518
- Typhus, Agglutininproduktion bei immunisierten Tieren. 633. 755
- , Frühdiagnose und Bakteriologie. 185
- , Immunisierung nach der Methode der Cellulosesäckchen. 640
- , Wirkung von antiinfektiösem und antitoxischem Serum. 356
- Typhusbacillen siehe auch *Bacillus typhi*.
- Typhusinfektion, Wirkung von Antityphusserum. 356
- Vaccine, aggressinische, Prioritätsfrage. 448
- , Scharlach - Streptokokken-, Wirkung. 362. 463
- , Streptococcus-, quantitative Bestimmung der Bakterienmasse. 573
- Vaccinevirus, Filtrierbarkeit. 325
- Vibrionen, choleraähnliche, Differenzierung. 390
- Vibrio cholerae*, dialysierbare Produkte. 637
- —, Morphologie. 1. 384

Vibrio cholerae, Stärke zerlegende Fähigkeit.	5	Wut, Behandlung mittels Radiumstrahlen.	80. 161
—, Züchtung in strömenden Nährböden.	378	— der Ratten, experimentelle Untersuchungen.	203. 297
— Elvers, Züchtung in strömenden Nährböden.	378	—, Schutzimpfungen nach Pasteur.	647. 775
Virus, Vaccine-, Filtrierbarkeit.	325	Wutvirus, Uebertragbarkeit auf Frösche.	25
Vögel, Wirte von Cestoden.	433. 532. 713	Zucker, Abschwächung von Bakterien.	265
—, Wirte von Hymenolepis-Arten.	620. 730		

III. Verzeichnis der Abbildungen.

Angularia beema n. gen. n. sp., Längsschnitt.	729	Dilepis macropeos, Querschnitt.	717
— — —, Rostellum.	729	— recapta, Skolex.	715
— — —, Skolex.	729	— unilateralis, Haken des Rostellums.	715
Apparat zur Bakterienmaterialentnahme aus der Harnröhre.	22	— —, Strobila mit Skolex.	715
— für Kulturen in verdünnter Luft.	391	Distomum spathulatum, Eiinhalt, Entwicklungsveränderung.	135
— zu Versuchen mit niedriger Sauerstoffkonzentration.	201	— —, Embryo, Morphologie.	137
— zur Züchtung von Mikroorganismen in strömenden Nährböden.	281	Echinocotyle tenuis, Haken des Rostellums.	536
Bacillus pestis, Milzausstrich. (Taf., Fig. 2).	92	— —, Proglottis.	536
— — intestinalis caviae cob. in Meerschweinchenorganen. (Taf.).	12	Filaria Agamae im Blute.	546
Bakterien, anaerobe. (Taf.).	502	Geschwülste, daraus gezüchtete Parasiten.	519—526
—, diphtherieähnliche, aus der Harnröhre.	23	Heterodera in einem Kohlkrebsstück.	526
—, pestähnliche, Lungenausstrich. (Taf., Fig. 1).	92	Hymenolepis-Arten, Hakentypen.	625
Biuterina meropina, Haken des Rostellums.	721	—, Hodenanordnung.	734
— —, Totalpräparat.	721	Hymenolepis ambiguus n. sp., Haken des Rostellums.	535
Chapmania tapika, Längsschnitt.	723	— — —, Längsschnitt.	535
Choanotaenia arquata n. sp., Haken des Rostellums.	720	— brevis n. sp., Haken.	753
— borealis, Haken des Rostellums.	719	— Caroli, Proglottis.	743
— —, Längsschnitt.	719	— —, Querschnitt.	742
— —, Skolex.	719	— dentatus n. sp., Haken des Rostellums.	533
— laevigata, Haken des Rostellums.	720	— — —, Querschnitt.	533
— parina, Haken des Rostellums.	719	— fragilis, Totalpräparat.	748
Choleraeserum, Darstellung der Moleküle.	383	— —, Uterus.	748
Cholera vibrio, Darstellung der Moleküle.	383	— himantopodis, Querschnitt.	749
Clinostomum africanum Stossich.	49	— intermedius n. sp., Haken des Rostellums.	436
Coccidium muris.	521	— — —, Proglottis, Längsschnitt.	436
Cyclastera Fuhrmanni n. sp., Längsschnitt.	727	— — —, Querschnitt.	436
— — —, Querschnitt.	727	— interruptus n. sp., Haken des Rostellums.	435. 745
Davainea compacta, Proglottis.	725	— — —, Proglottis.	435
— crassula, Cirrusbeutel, Vagina, Penis.	726	— longicirrosa n. sp., Proglottis.	751
— —, Proglottis.	726	— — —, Totalpräparat.	751
Dilepis macropeos, Haken des Rostellums.	717	— longivaginata n. sp., Totalpräparat.	752
— —, Kloake.	717	— medici, Haken.	750
— —, Proglottis.	717	— —, Proglottis.	750
		— —, Skolex.	750
		— octacantha, Querschnitt.	746
		— —, Totalpräparat.	746
		— orthacantha n. sp., Ei.	754
		— — —, Haken.	754
		— — —, Totalpräparat.	754

<i>Hymenolepis rugosus</i> n. sp., Cirrusbeutel.	434	Pestmikroben, bipolare Färbung.	283
— — —, Haken des Rostellums.	434	<i>Spirochaete pallida</i> , Darstellung ähnlich	ähnlich
— — —, Penis und Chitinnadel.	434	aussehender Nervenendfibrillen. (Taf. I	(Taf. I
— — —, Proglottis.	434	u. II).	128
— simplex n. sp., Haken.	753	— —, Morphologie. (Taf.).	612
— — —, Totalpräparat.	753	Spirochäten in Leber und Herz bei Syphilis.	515
— villosa Bloch, Haken des Rostellums.	534	— in Milz, Nabelstrang, Placenta und Ge-	fäßen bei Syphilis.
— — —, Totalpräparat.	534	Stössich, Michele. (Portrait.)	47
Körper, Negrische.	303	Syphilis, allgemeine Paralyse, Hirnrinde.	317. 318. 319. 320
Kohlgewebe, gesundes.	525	—, Lungenschnitt.	216. 217
Kohlkrebs, Parasiten und Zellen.	521. 522. 523. 524. 526	—, Meningo-encephalitis syphilitica.	315.
Kokken in Ketten aus der Harnröhre.	23	—, Papel, Schnitt.	118
Kolorimeter von Dubosc.	476	—, Schanker, Schnitt. 31. 33. 34. 35. 36.	37
Kulturvakuum.	291	—, Spirochätenfunde.	514. 515
Malaria, Vivax-Parasiten. (Taf.).	532	Trichinen im Muskel.	544. 617
Nervenendfibrillen verschiedener Organe,		<i>Trichocephaloïdis birostrata</i> n. sp., Cirrus-	beutel, Vagina, Penis.
Aehnlichkeit mit <i>Spirochaete pallida</i> .	128	— — —, Haken des Rostellums.	713
(Taf. I u. II).	122	<i>Trypanosoma</i> der Maus.	234
— in einer Arterienwand.	124	<i>Vibrio cholerae</i> . (Taf.).	4
Nervenendverästelung im Magen.	179	— —, Darstellung der Moleküle.	383
Objekttisch, elektrisch heizbarer.	518	Vorticelle, auf tierischen Organteilen ge-	zuchtet.
Paramaecium, auf tierischen Organteilen	520	Wut bei Ratten, Negrische Körper.	303
gezuchtet.	519		
Parasiten aus <i>Carcinoma uteri</i> .	518—526		
Parasit aus einem Fibrom.	520		
Parasiten aus Geschwülsten.			
— aus <i>Sarcoma ovarii</i> .			

Berichtigung.

In dem Artikel von H. De Waele, Etude sur l'immunité conférée par la méthode des sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants (dies. Centralbl. Bd. XLIII. Heft 8. p. 763 u. 764) sind beim Druck die beiden Temperaturkurven Fig. 2 u. 3 verwechselt worden.



